Nationella riktlinjer för vård vid epilepsi

Rekommendationer med tillhörande kunskapsunderlag
Bilaga

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats.

Förord

Socialstyrelsen har i detta dokument samlat alla rekommendationer och tillhörande kunskapsunderlag för *Nationella riktlinjer för vård vid epilepsi*.

För varje rekommendation finns ett kunskapsunderlag med bästa tillgängliga kunskap. Kunskapsunderlaget har använts som underlag vid prioriteringen och formuleringen av rekommendationer (läs mer om nationella riktlinjer och prioriteringar på www.socialstyrelsen.se).

Den bästa tillgängliga kunskapen har sammanställts utifrån vad som har kommit fram i systematiska litteratursökningar i vetenskapliga databaser, manuell genomgång av referenslistor och kontakt med experter samt efterföljande evidensgradering enligt GRADE. För ett antal åtgärder är den bästa tillgängliga kunskapen systematisk insamling av beprövad erfarenhet. För ett antal rekommendationer finns även ett hälsoekonomiskt underlag.

Tabellerna i dokumentet har inte korrekturlästs, varför det kan finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

Olivia Wigzell
Generaldirektör

Innehåll

Förord 3
Diagnostik vid misstänkt epilepsi.....7
Behandling och uppföljning vid epilepsi……100
Farmakologiskt terapiresistent epilepsi……..…299
Epilepsi och intellektuekl eller annan bestående funktionsnedsättning...521

Diagnostik vid misstänkt epilepsi

Rad: A01
Tillstånd: Misstänkt epilepsi, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Akut konsultation med läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda akut konsultation med läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi till barn, ungdomar och vuxna med misstänkt epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan är stor eftersom åtgärden ökar förutsättningarna för korrekt handläggning. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Misstänkt epilepsi innebär antingen att en person har haft ett oprovocerat epileptiskt anfall, eller att hen har haft ett eller återkommande oprovocerade misstänkt epileptiska anfall. Misstanke om diagnosen kan uppkomma i olika sammanhang, till exempel från individens eller från närståendes beskrivning av symtomen.

Glesa attackvisa symtom med kort duration och stillsamt uttryck kan förekomma under lång tid utan att epilepsi misstänks, oavsett om individen söker vård eller inte. Det konvulsiva anfallet med medvetslöshet som följd leder däremot ofta till att individen kommer i akut kontakt med sjukvården och att misstanke om epilepsi väcks.

Det finns flera skäl till att göra en korrekt initial bedömning. Både över- och underdiagnostik kan ha långtgående medicinska, psykologiska eller sociala konsekvenser. Kompetensen hos en läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi är viktig för att särskilja epileptiska anfall från andra tillstånd och initiera rätt utredning eller behandling. Åtgärden akut konsultation innebär att en läkare, vid osäkerhet kring diagnosen, får möjlighet till råd

och vägledning av en läkare med denna kompetens i akutskedet. Om kompetensen inte finns lokalt sker konsultation per telefon senast nästkommande vardag efter den vårdkontakt som gett upphov till misstanke om epilepsi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med misstänkt epilepsi leder akut konsultation med läkare, med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, jämfört med om de får bedömning senare, till

- att ett ökat antal personer får rätt bedömning vilket ökar förutsättningen för fortsatt korrekt handläggning, behandling och information (konsensus)
- en minskad risk för felaktig bedömning som kan leda till utebliven utredning (konsensus)
- en minskad risk för felaktig bedömning som kan leda till onödig utredning och felaktig information (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan besvara frågeställningen saknas. En studie med viss relevans har identifierats [1]. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För personer som haft ett misstänkt epileptiskt anfall där man misstänker epilepsi, leder akut konsultation med läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, till att ökat antal personer får rätt bedömning vilket ökar förutsättningen för fortsatt korrekt handläggning, behandling och information, jämfört med om de får bedömning senare.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,9 procent av 95 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För personer som haft ett misstänkt epileptiskt anfall där man misstänker epilepsi, leder akut konsultation med läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, till minskad risk för felaktig bedömning vilket kan leda till utebliven utredning, jämfört med om de får bedömning senare.

Konsensus uppnåddes eftersom 95,7 procent av 92 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: För personer som haft ett misstänkt epileptiskt anfall där man misstänker epilepsi, leder akut konsultation med läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, till minskad risk för felaktig bedömning vilket kan leda till onödig utredning och felaktig information, jämfört med om de får bedömning senare.

Konsensus uppnåddes eftersom 93,8 procent av 96 svarande instämde i påståendet.

Kommentar: Åtgärden innebär samråd med läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, i nära anslutning (senast nästkommande vardag) till det vårdbesök som gett upphov till misstanke om epilepsi.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2017-10-30 **Ämne: NR Epilepsi** **Akut konsultation med läkare, med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi. Rad AA1.0**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	FT	(epilepsy or "first epileptic*" or "new-onset seizure*" or "first seizure*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5146
2	FT	("first diagnosis" or "early diagnosis" or "early detect*" or "early assessment" or "first-episode*" or "diagnostic accuracy" or "diagnostic inaccuracy" or "diagnostic error*" or "diagnostic assessment" or "diagnostic evaluation" or "early identification" or "symptom assessment*" or "diagnostic delay" or "delayed diagnosis" or misdiagnosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR diagnosis:ti (Word variations have been searched)	18057
3	FT	refer or referral* or consultation* or consultant or consultative:ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR (neuropediatrician* OR epileptologist* OR "epilepsy specialist" OR neurologist OR "epilepsy expert*"):ti (Word variations have been searched)	22505
4		1 AND 2 AND 3 English	7

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-10-30 **Ämne: NR Epilepsi** **Akut konsultation med läkare, med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi. Rad AA1.0**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH/FT	"Epilepsy/diagnosis"[Majr] OR Seizures/diagnosis[Majr] OR epileps*[tiab] OR first epileptic*[tiab] OR seizure*[ti] OR first seizure[tiab] OR first-time seizure*[tiab] OR first unprovoked seizure[tiab]	117429

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-10-30 Ämne: NR Epilepsi Akut konsultation med läkare, med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi. Rad AA1.0			
2	Mesh	"Early Diagnosis"[Majr] OR "Diagnostic Errors"[Majr] OR "Delayed Diagnosis/prevention and control"[Majr] OR first diagnosis[tiab] OR early diagnosis[tiab] OR early detect*[tiab] OR early assessment[tiab] OR first-episode*[tiab] OR new-onset[tiab] OR diagnostic accuracy[tiab] OR diagnostic inaccuracy[tiab] OR diagnostic error*[tiab] OR diagnostic assess-ment[tiab] OR diagnostic evaluation[tiab] OR early identification[tiab] OR symptom assessment*[tiab] OR diagnostic delay[tiab] OR delayed diagno-sis[tiab] OR misdiagnosis[tiab] OR ((immediate[ti] OR urgent*[ti] OR acute[ti] OR emergen*[ti]) AND diag-nosis[ti])	241965
3	Mesh/FT	"Clinical Competence"[Majr] OR "Neurolo-gists"[Mesh] OR "Referral and Consultation"[Mesh] OR neuropediatrician*[tiab] OR epileptologist*[tiab] OR epilepsy specialist[tiab] OR neurologist*[tiab] OR clin-ical skill*[tiab] OR clinical expert*[tiab] OR clinical knowledge[tiab] OR refer[tiab] OR referral*[tiab] OR referred[tiab] OR consultation*[tiab] OR consult-ant[tiab] OR consultative[tiab] OR clinical compe-tence*[tiab] OR skilled[ti] OR epilepsy expert*[tiab]	414756
4		1 AND 2 AND 3 English	253

Referenser

1. Fisch, L, Lascano, AM, Vernaz Hegi, N, Girardin, F, Kapina, V, Heydrich, L, et al. Early specialized care after a first unprovoked epileptic seizure. J Neurol. 2016; 263(12):2386-94.

Rad: A02
Tillstånd: Misstänkt epilepsi, vuxna
Åtgärd: Neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, inom 4 veckor

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 **2** 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi inom 4 veckor till vuxna med misstänkt epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden ökar förutsättningarna för korrekt diagnos och behandling. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Misstänkt epilepsi innebär antingen att en person har haft ett oprovocerat epileptiskt anfall, eller att hen har haft ett eller återkommande oprovocerade misstänkt epileptiska anfall. Symtomen vid anfall, liksom ställningstagande till eventuell behandling med antiepileptiska läkemedel varierar och beror på typen av epilepsi och orsaken till epilepsin.

Utredning inleds ofta i samband med besök på akutmottagningen. De diagnostiska undersökningarna varierar på individnivå. Anamnes från individen och närstående, fynd i neurologstatus och kännedom om tidigare sjukdomar eller hjärnskador har betydelse i utredningen. Magnetresonanstomografi (MR) och elektroencefalografi (EEG) kan ge stöd för korrekt diagnos, men inte utesluta epilepsi.

Den neurologiska bedömningen görs av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, vanligtvis en neurolog. Åtgärden avser en bedömning gjord inom 4 veckor från det tillfället individen sökt vård för det misstänkta epileptiska anfallet och har bland annat följande innehåll

- utvärdering av anamnes
- utvärdering av anfallsbeskrivning för klassificering av anfall och vittnesbeskrivning om sådan finns
- neurologisk undersökning
- svar från genomförd EEG-undersökning och MR-undersökning

- ställningstagande till kompletterande utredningsfynd (till exempel inkomna provsvar)
- ställningstagande till utredning för att utesluta andra differentialdiagnostiska tillstånd och komplettera eventuell tidigare påbörjad utredning (till exempel EKG och blodprov)
- ställningstagande till läkemedelsbehandling
- uppföljning av körförbud (ställningstagande till skriftlig anmälan för personer med högre behörighet [C, CD, CE, DE och taxi])
- vid diagnos skriftlig och muntlig information om epilepsi, läkemedel och deras biverkningar samt kontaktuppgifter till mottagningen och planerad uppföljning.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid misstänkt epilepsi hos vuxna medför neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, inom 4 veckor från det tillfället individen sökt vård för det misstänkta epileptiska anfallet, jämfört med om de inte får åtgärden

- att en ökad andel får korrekt diagnos vilket ökar förutsättningen för fortsatt korrekt handläggning och behandling (konsensus)
- att en ökad andel snabbare får information om sitt tillstånd vilket ökar individens kunskap om sitt tillstånd och leder till minskad oro (konsensus)
- en minskad risk för oönskade effekter i form av överdiagnostik och överbehandling med antiepileptiska läkemedel (konsensus)
- en minskad risk för felaktig eller utebliven etiologisk utredning (konsensus)
- en minskad risk för att epilepsidiagnos felaktigt uteslutits på grund av negativa utredningsresultat (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan. Dock finns litteratur som undersöker diagnostisk precision, i ett sammanhang som inte motsvarar kunskapsunderlagets frågeställning [1, 2].

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: Vid misstänkt epilepsi hos vuxna medför neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, inom 4 veckor från det

tillfället personen sökt vård för anfallet som gett upphov till misstänkt epilepsi, att en stor andel får korrekt diagnos vilket ökar förutsättningen för fortsatt korrekt handläggning och behandling, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 95,8 procent av 95 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: Vid misstänkt epilepsi hos vuxna medför neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, inom 4 veckor från det tillfället personen sökt vård för anfallet som gett upphov till misstänkt epilepsi, att en stor andel snabbare får information om tillståndet vilket ökar individens kunskap om sitt tillstånd och leder till minskad oro, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,9 procent av 95 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: Vid misstänkt epilepsi hos vuxna medför neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, inom 4 veckor från det tillfället personen sökt vård för anfallet som gett upphov till misstänkt epilepsi, en liten risk för oönskade effekter i form av överdiagnostik och överbehandling med antiepileptiska läkemedel, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 77,6 procent av 85 svarande instämde i påståendet.

Påstående 4: Vid misstänkt epilepsi hos vuxna medför neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, inom 4 veckor från det tillfället personen sökt vård för anfallet som gett upphov till misstänkt epilepsi, en liten för risk för felaktig eller utebliven etiologisk utredning, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 77,4 procent av 84 svarande instämde i påståendet.

Påstående 5: Vid misstänkt epilepsi hos vuxna medför neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, inom 4 veckor från det tillfället personen sökt vård för anfallet som gett upphov till misstänkt epilepsi, en liten risk för att epilepsidiagnos felaktigt uteslutits på grund av negativa utredningsresultat, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom att 78,6 procent av 84 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Det saknas publicerade studier på kostnader för neurologisk bedömning gjord av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi inom 4 veckor från det tillfället individen sökt vård för det misstänkta epileptiska anfallet hos barn, ungdomar och vuxna.

En neurologisk bedömning av läkare kan kosta omkring 5 000 kronor enligt sjukvårdsregionernas prislistor och KPP-databasen men det finns också mer kostsamma typer av läkarbesök vid neurologiska mottagningar.. Dessa kostnader ska ställas i relation till att den direkta kostnaden för ett besök hos läkare utan betydande erfarenhet av epilepsi kan vara lägre, exempelvis inom primärvården. Det saknas säkra underlag för att bedöma storleken på andra möjliga konsekvenser för patientnytta och kostnader såsom sämre förutsättningar för korrekt handläggning och behandling i hälso- och sjukvården samt senare eller utebliven information om sjukdomen till personen med det misstänkta epileptiska anfallet. Beprövad erfarenhet är att åtgärden innebär att en ökad andel får korrekt diagnos och snabbare information om tillståndet enligt Socialstyrelsens systematiska konsensusförfarande. Samtidigt råder det konsensus om att det är en minskad risk för oönskade effekter såsom överdiagnostik och överbehandling.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-23, uppdatering 2018-04-09
Ämne: NR Epilepsi
Vuxna med misstänkt epilepsi – Bedömning av neurolog, inom 4 veckor (rad AA1.1)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy/classification"[Majr] OR "Epilepsy/diagnosis"[Majr] OR "Epilepsy/etiology"[Majr]	47034
2	FT	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR suspected epilepsy[tiab] OR etiological diagnos*[tiab] OR epilepsy diagnos*[tiab] OR epilepsy evaluat*[tiab]	176561
3		1. OR 2.	181399
4	MeSH	"Electroencephalography"[Mesh] OR "Magnetoencephalography"[Mesh] OR "Neuroimaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"[Mesh] OR "Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Early Diagnosis"[Mesh] OR "Medical History Taking"[Mesh:NoExp]	1001045
5	FT	EEG[tiab] OR MRI[tiab] OR medical history taking[tiab] OR ECG[tiab] OR electrocardiograph*[tiab] OR blood*[tiab]	1969754
6		4. OR 5.	2744387
7	MeSH	"Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Early Diagnosis"[Mesh] OR "False Negative Reactions"[Mesh] OR "False Positive Reactions"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Validation Studies as Topic"[MeSH] OR "Validation Studies"[Publication Type]	816181
8		diagnostic accuracy[tiab] OR diagnostic assessment[tiab] OR diagnostic evaluation[tiab] OR early	3582866

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-23, uppdatering 2018-04-09 Ämne: NR Epilepsi Vuxna med misstänkt epilepsi – Bedömning av neurolog, inom 4 veckor (rad AA1.1)			
		diagnos*[tiab] OR early identification[tiab] OR predictive valu[tiab] OR reliability[tiab] OR reproducibility[tiab] OR sensitiv*[tiab] OR (sensitivity[tiab] AND specificity[tiab]) OR screen[tiab] OR specificity[tiab] OR test accuracy[tiab] OR utility[tiab] OR validat*[tiab] OR validation[tiab] OR validity[tiab] OR value[tiab] OR detect*[ti] OR diagnostic[ti] OR predict*[ti]	
9		7 OR 8.	3854940
10	MeSH	"Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]	3110434
11	FT	child[tiab] OR children[tiab] OR childhood[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre-school*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR toddler*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR preadolescen*[tiab] OR pre-adolescen*[tiab] OR teen[tiab] OR teenager*[tiab] OR infant*[tiab] OR infanc*[tiab] OR newborn*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]	1738102
12		10. OR 11.	3528199
13		(3. AND 6. AND 9.) NOT 12.	7030
14	MeSH	"General Practitioners"[Mesh] OR "Hospitalists"[Mesh] OR "Physicians, Family"[Mesh] OR "Physicians, Primary Care"[Mesh]	23759
15	FT	neurologist*[tiab] OR epileptologist*[tiab] OR general practitioner*[tiab] OR family physician*[tiab] OR primary care physician*[tiab]	78973
16		14. OR 15.	90241
17		13. AND 16.	151
18		17. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish	132
		UPPDATERING 2018-04-09: 18. Från 2016-10-01	22
19		diagnostic accuracy[tiab] OR diagnostic assessment[tiab] OR diagnostic evaluation[tiab] OR early diagnos*[tiab] OR early identification[tiab]	115499
20		7. OR 19.	901029
21		(3. AND 16. AND 20.) NOT 12.	106
22		21. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish	94
		UPPDATERING 2018-04-09: 22. Från 2016-10-01	8

Referenser

1. Smith, D, Defalla, BA, Chadwick, DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. QJM. 1999; 92(1):15-23.
2. Scheepers, B, Clough, P, Pickles, C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. Seizure. 1998; 7(5):403-6.

Rad: A03
Tillstånd: Misstänkt epilepsi, barn och ungdomar
Åtgärd: Neurologisk bedömning av barnläkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, inom 4 veckor

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 **2** 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda neurologisk bedömning av barnläkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi inom 4 veckor till barn och ungdomar med misstänkt epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden ökar förutsättningarna för korrekt diagnos och behandling. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Misstänkt epilepsi innebär antingen att en person har haft ett oprovocerat epileptiskt anfall, eller att hen har haft ett eller återkommande oprovocerade misstänkt epileptiska anfall. Ett flertal epilepsier och epilepsisyndrom debuterar under barn- och ungdomsåren.

Fördröjd epilepsidiagnos eller felaktig diagnos kan ha stora konsekvenser för barnet, ungdomen och familjen. Det finns till exempel risker för en negativ påverkan på individens utveckling, sociala förmåga och psykiska mående. Genom att ställa rätt diagnos eller identifiera epilepsisyndrom kan individen och dess vårdnadshavare få den information om behandling, prognos och samsjuklighet (till exempel inlärnings- koncentrations- och uppmärksamhetsstörningar) som behövs för att de bättre ska kunna hantera sjukdomen och livssituationen. Barn och ungdomar med misstänkt epilepsi behöver därför en kompetent handläggning med kort väntetid.

Diagnostiken av epilepsi vilar på anfallsanamnes. EEG kan ge stöd för epilepsidiagnos och neuroradiologisk undersökning kan bidra till etiologisk diagnos.

Den neurologiska bedömningen görs av en barnläkare med särskild kunskap om epilepsi eller specialistläkare i barn- och ungdomsneurologi med habilitering. Åtgärden avser en bedömning gjord inom 4 veckor från det tillfället vårdnadshavarna sökt vård för det misstänkta epileptiska anfallet och består av en sammanvägd bedömning av

- anamnes
- anfallsbeskrivning och klassificering av anfall
- EEG-undersökning
- klinisk status inklusive neurologstatus och psykomotorisk utvecklingsbedömning
- kompletterande diagnostisk- och differentialdiagnostisk utredning, inklusive MR-undersökning
- läkemedelsbehandling
- muntlig och skriftlig individanpassad information om epilepsi och om läkemedel och deras biverkningar samt kontaktuppgifter till epilepsisjukskö-terska och mottagningen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid misstänkt epilepsi hos barn och ungdomar medför neurologisk bedömning av barnläkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, inom 4 veckor från det tillfället vårdnadshavarna eller individen sökt vård för det misstänkta epileptiska anfallet, jämfört med om de får åtgärden senare

- att en ökad andel får korrekt diagnos vilket ökar förutsättningarna för fortsatt korrekt handläggning och behandling (konsensus)
- att en ökad andel får korrekt diagnos och adekvat behandling vilket gynnar individens utveckling, sociala förmågor och psykiska välmående (konsensus)
- att en ökad andel barn, ungdomar och deras vårdnadshavare snabbare får information och kunskap om tillståndet vilket ökar förutsättningarna för att kunna hantera sjukdomen och livssituationen (konsensus)
- en minskad risk för oönskade effekter i form av överdiagnostik och överbehandling med antiepileptiska läkemedel (konsensus)
- en minskad risk för att epilepsidiagnos felaktigt uteslutits på grund av negativa utredningsresultat (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: Vid misstänkt epilepsi hos barn och ungdomar medför neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, inom 4

veckor från det tillfället föräldrarna sökt vård för de symtom som gett upphov till misstanke om epilepsi, att en stor andel får korrekt diagnos vilket ökar förutsättningarna för fortsatt korrekt handläggning och behandling, jämfört med om de får åtgärden senare.

Konsensus uppnåddes eftersom 95,6 procent av 90 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: Vid misstänkt epilepsi hos barn och ungdomar medför neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, inom 4 veckor från det tillfället föräldrarna sökt vård för de symtom som gett upphov till misstanke om epilepsi, att en stor andel får korrekt diagnos och adekvat behandling vilket gynnar deras utveckling, sociala förmågor och psykiska välmående, jämfört med om de får åtgärden senare.

Konsensus uppnåddes eftersom 92,2 procent av 90 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: Vid misstänkt epilepsi hos barn och ungdomar medför neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, inom 4 veckor från det tillfället föräldrarna sökt vård för de symtom som gett upphov till misstanke om epilepsi, att en stor andel barn, ungdomar och deras föräldrar snabbare får information och kunskap om tillståndet vilket ökar förutsättningarna för att kunna hantera sjukdomen och livssituationen, jämfört med om de får åtgärden senare.

Konsensus uppnåddes eftersom 96,7 procent av 90 svarande instämde i påståendet.

Påstående 4: Vid misstänkt epilepsi hos barn och ungdomar medför neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, inom 4 veckor från det tillfället föräldrarna sökt vård för de symtom som gett upphov till misstanke om epilepsi, en liten risk för oönskade effekter i form av överdiagnostik och överbehandling med antiepileptiska läkemedel, jämfört med om de får åtgärden senare.

Konsensus uppnåddes eftersom 79,5 procent av 83 svarande instämde i påståendet.

Påstående 5: Vid misstänkt epilepsi hos barn och ungdomar medför neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, inom 4 veckor från det tillfället föräldrarna sökt vård för de symtom som gett upphov till misstanke om epilepsi, en liten risk för att epilepsidiagnos felaktigt uteslutits på grund av negativa utredningsresultat, jämfört med om de får åtgärden senare.

Konsensus uppnåddes eftersom 80,5 procent av 82 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Det saknas publicerade studier på kostnader för neurologisk bedömning gjord av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi inom 4 veckor från det tillfället individen sökt vård för det misstänkta epileptiska anfallet hos barn, ungdomar och vuxna.

En neurologisk bedömning av läkare kan kosta omkring 5 000 kronor enligt sjukvårdsregionernas prislistor och KPP-databasen men det finns också mer kostsamma typer av läkarbesök vid neurologiska mottagningar. Läkarbesök inom neurologisk vård för barn kostar omkring 8 000 kronor. Dessa kostnader ska ställas i relation till att den direkta kostnaden för ett besök hos läkare utan betydande erfarenhet av epilepsi kan vara lägre, exempelvis inom primärvården. Det saknas säkra underlag för att bedöma storleken på andra möjliga konsekvenser för patientnytta och kostnader såsom sämre förutsättningar för korrekt handläggning och behandling i hälso- och sjukvården samt senare eller utebliven information om sjukdomen till personen med det misstänkta epileptiska anfallet. Beprövad erfarenhet är att åtgärden innebär att en ökad andel får korrekt diagnos och snabbare information om tillståndet enligt Socialstyrelsens systematiska konsensusförfarande. Samtidigt råder det konsensus om att det är en minskad risk för oönskade effekter såsom överdiagnostik och överbehandling.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-15, uppdaterad 2018-04-09
Ämne: NR Epilepsi
Barn och ungdomar med misstänkt epilepsi – Bedömning av barnläkare eller specialist i barn- och ungdomsneurologi med habilitering, inom 4 veckor (rad AA1.2)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy/classification"[Majr] OR "Epilepsy/congenital"[Majr] OR "Epilepsy/diagnosis"[Majr] OR "Epilepsy/etiology"[Majr]	47043
2	FT	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR infantile spasm*[tiab] OR suspected epilepsy[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR etiological diagnos*[tiab] OR epilepsy diagnos*[tiab] OR epilepsy evaluat*[tiab] OR epilepsy in children[tiab] OR epilepsy in infancy[tiab]	176958
3		1. OR 2.	181586
4	MeSH	"Electroencephalography"[Mesh] OR "Magnetoencephalography"[Mesh] OR "Neuroimaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"[Mesh] OR "Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Early Diagnosis"[Mesh] OR "Medical History Taking"[Mesh:NoExp]	1001045
5	FT	EEG[tiab] OR MRI[tiab] OR medical history taking[tiab] OR ECG[tiab] OR electrocardiograph*[tiab] OR blood*[tiab] OR developmental assessment*[tiab] OR developmental evaluation*[tiab]	1968285
6		4. OR 5.	2742858
7	MeSH	"Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]	3110434

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-15, uppdaterad 2018-04-09 **Ämne: NR Epilepsi** **Barn och ungdomar med misstänkt epilepsi – Bedömning av barnläkare eller specialist i barn- och ungdomsneurologi med habilitering, inom 4 veckor (rad AA1.2)**			
8	FT	child[tiab] OR children[tiab] OR childhood[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre-school*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR toddler*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR preadolescen*[tiab] OR pre-adolescen*[tiab] OR teen[tiab] OR teenager*[tiab] OR infant*[tiab] OR infanc*[tiab] OR newborn*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]	1735542
9		7. OR 8.	3525639
10	FT	neuropediatrician*[tiab] OR pediatrician*[tiab] OR epileptologist*[tiab] OR child neurologist*[tiab] OR pediatric neurologist*[tiab] OR neurologist*[tiab]	26279
11		3. AND 6. AND 9. AND 10.	504
12		11. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish	432
13		12. AND Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	15
14	PT/FT	12. AND ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR random*[ti])	5
Reviderad sökning 2016-11-17			
15	MeSH	"Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Early Diagnosis"[Mesh] OR "False Negative Reactions"[Mesh] OR "False Positive Reactions"[Mesh] OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "Psychometrics"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Validation Studies as Topic"[MeSH] OR "Validation Studies"[Publication Type]	850544
16		accuracy[tiab] OR detection[tiab] OR diagnostic accuracy[tiab] OR diagnostic assessment[tiab] OR diagnostic evaluation[tiab] OR early diagnos*[tiab] OR early identification[tiab] OR false negative[tiab] OR false positive[tiab] OR gold standard[tiab] OR predictive valu[tiab] OR predictive[tiab] OR QUADAS[tiab] OR Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies[tiab] OR quick identification[tiab] OR reliability[tiab] OR reproducibility[tiab] OR sensitiv*[tiab] OR (sensitivity[tiab] AND specificity[tiab]) OR screen[tiab] OR specificity[tiab] OR test accuracy[tiab] OR utility[tiab] OR validat*[tiab] OR validation[tiab] OR validity[tiab] OR value[tiab] OR detect*[ti] OR diagnostic[ti] OR predict*[ti] OR psychometric[ti]	3580594
17		15 OR 16.	3874202
18		3. AND 6. AND 9. AND 17.	5967
19		18. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish	5204
20		19. AND 10.	155
		UPPDATERING 2018-04-09 20. Från 2016-10-01	14

Rad: A04
Tillstånd: Misstänkt epilepsi, barn under 2 år
Åtgärd: Neurologisk bedömning av barnläkare med erfarenhet och aktuell kunskap om epilepsi, inom 2 veckor

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda neurologisk bedömning av barnläkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi inom 2 veckor till barn under två år med misstänkt epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden ökar förutsättningarna för korrekt diagnos och behandling. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Misstänkt epilepsi innebär antingen att en person har haft ett oprovocerat epileptiskt anfall, eller att hen har haft ett eller återkommande oprovocerade misstänkt epileptiska anfall.

Epilepsi som debuterar under de två första levnadsåren beror oftast på en bakomliggande sjukdom, till exempel strukturell avvikelse i hjärnan, eller utgör delsymtom i ett mer omfattande tillstånd med engagemang av flera organsystem. Under perioden 0–2 år debuterar också epilepsisyndrom som kräver akut diagnos och behandling. I vissa fall leder fördröjd handläggning till tillbakagång i utvecklingen och svårbehandlad epilepsi. En bedömning av barnets psykomotoriska utvecklingsnivå är viktig eftersom en försenad utveckling kan ge misstanke om bakomliggande generaliserad sjukdom eller den encefalopati som ses vid vissa epilepsisyndrom. I vissa fall påverkar de epileptiska anfallen och den rikliga mängden onormal elektrisk aktivitet i hjärnan utvecklingen negativt. Det är således viktigt att barn under 2 år med misstänkt epilepsi får en kompetent bedömning med kort väntetid.

Den neurologiska bedömningen görs av en barnläkare med särskild kunskap om epilepsi eller specialistläkare i barn- och ungdomsneurologi med habilitering. Åtgärden avser en bedömning gjord inom 2 veckor från det tillfället vårdnadshavarna sökt vård för det misstänkta epileptiska anfallet och består av en sammanvägd bedömning av

- anamnes

- anfallsbeskrivning och klassificering av anfall
- svar från genomförd EEG (elektroencefalografi)-undersökning (och magnetresonanstomografi vid avvikande fynd i neurologisk status)
- klinisk status inklusive neurologstatus och psykomotorisk utvecklingsbedömning
- kompletterande diagnostisk och differentialdiagnostisk utredning
- läkemedelsbehandling
- skriftlig och muntlig information till vårdnadshavarna om epilepsi, om läkemedel och deras biverkningar samt kontaktuppgifter till epilepsisjuksköterska och mottagningen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid misstänkt epilepsi hos barn under 2 år medför neurologisk bedömning av barnläkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, inom 2 veckor från det tillfället vårdnadshavarna sökt vård för det misstänkta epileptiska anfallet, jämfört med om de får åtgärden senare

- att en ökad andel får korrekt diagnos vilket ökar förutsättningarna för fortsatt korrekt handläggning och behandling (konsensus)
- att en ökad andel får korrekt diagnos och adekvat behandling vilket minskar risken för negativ påverkan på utvecklingen (konsensus)
- att en ökad andel vårdnadshavare snabbt får adekvat information och kunskap om tillståndet vilket ökar förutsättningarna för att kunna hantera barnets sjukdom och livssituationen (konsensus)
- en minskad risk för oönskade effekter i form av överdiagnostik och överbehandling med antiepileptiska läkemedel (konsensus)
- en minskad risk för att epilepsidiagnos felaktigt uteslutits på grund av negativa utredningsresultat (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: Vid misstänkt epilepsi hos barn under 2 år medför neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, inom 2 veckor från det tillfället föräldrarna sökt vård för de symtom som gett upphov till

misstanke om epilepsi, att en stor andel får korrekt diagnos vilket ökar förutsättningarna för fortsatt korrekt handläggning och behandling, jämfört med om de får åtgärden senare.

Konsensus uppnåddes eftersom 98,8 procent av 80 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: Vid misstänkt epilepsi hos barn under 2 år medför neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, inom 2 veckor från det tillfället föräldrarna sökt vård för de symtom som gett upphov till misstanke om epilepsi, att en stor andel får korrekt diagnos och adekvat behandling vilket minskar risken för negativ påverkan på utvecklingen, jämfört med om de får åtgärden senare.

Konsensus uppnåddes eftersom 98,7 procent av 77 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: Vid misstänkt epilepsi hos barn under 2 år medför neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, inom 2 veckor från det tillfället föräldrarna sökt vård för de symtom som gett upphov till misstanke om epilepsi, att en stor andel föräldrar snabbt får adekvat information och kunskap om tillståndet vilket ökar förutsättningarna för att kunna hantera barnets sjukdom och livssituationen, jämfört med om de får åtgärden senare.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,5 procent av 80 svarande instämde i påståendet.

Påstående 4: Vid misstänkt epilepsi hos barn under 2 år medför neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, inom 2 veckor från det tillfället föräldrarna sökt vård för de symtom som gett upphov till misstanke om epilepsi, en liten risk för oönskade effekter i form av överdiagnostik och överbehandling med antiepileptiska läkemedel, jämfört med om de får åtgärden senare.

Konsensus uppnåddes eftersom 77,8 procent av 72 svarande instämde i påståendet.

Påstående 5: Vid misstänkt epilepsi hos barn under 2 år medför neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, inom 2 veckor från det tillfället föräldrarna sökt vård för de symtom som gett upphov till misstanke om epilepsi, en liten risk för att epilepsidiagnos felaktigt uteslutits på grund av negativa utredningsresultat, jämfört med om de får åtgärden senare.

Konsensus uppnåddes eftersom 83,8 procent av 74 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-15
Ämne: NR Epilepsi
Barn och ungdomar med misstänkt epilepsi – Bedömning av barnläkare eller specialist i barn- och ungdomsneurologi med habilitering, inom 4 veckor (rad AA1.3)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy/classification"[Majr] OR "Epilepsy/congenital"[Majr] OR "Epilepsy/diagnosis"[Majr] OR "Epilepsy/etiology"[Majr]	47043
2	FT	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR infantile spasm*[tiab] OR suspected epilepsy[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR etiological diagnos*[tiab] OR epilepsy diagnos*[tiab] OR epilepsy evaluat*[tiab] OR epilepsy in children[tiab] OR epilepsy in infancy[tiab]	176958
3		1. OR 2.	181586
4	MeSH	"Electroencephalography"[Mesh] OR "Magnetoencephalography"[Mesh] OR "Neuroimaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"[Mesh] OR "Diagnosis, Differential"[Mesh] OR "Early Diagnosis"[Mesh] OR "Medical History Taking"[Mesh:NoExp]	1001045
5	FT	EEG[tiab] OR MRI[tiab] OR medical history taking[tiab] OR ECG[tiab] OR electrocardiograph*[tiab] OR blood*[tiab] OR developmental assessment*[tiab] OR developmental evaluation*[tiab]	1968285
6		4. OR 5.	2742858
7	MeSH	"Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]	3110434
8	FT	child[tiab] OR children[tiab] OR childhood[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre-school*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR toddler*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR preadolescen*[tiab] OR pre-adolescen*[tiab] OR teen[tiab] OR teenager*[tiab] OR infant*[tiab] OR infanc*[tiab] OR newborn*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]	1735542
9		7. OR 8.	3525639
10	FT	neuropediatrician*[tiab] OR pediatrician*[tiab] OR epileptologist*[tiab] OR child neurologist*[tiab] OR pediatric neurologist*[tiab] OR neurologist*[tiab]	26279
11		3. AND 6. AND 9. AND 10.	504
12		11. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish	432
13		12. AND Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	15
14	PT/FT	12. AND ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR random*[ti])	5
Reviderad sökning 2016-11-17			
15	MeSH	"Diagnostic Errors"[Mesh] OR "Early Diagnosis"[Mesh] OR "False Negative Reactions"[Mesh] OR "False Positive Reactions"[Mesh] OR "Predictive Value of	850544

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-15 Ämne: NR Epilepsi Barn och ungdomar med misstänkt epilepsi – Bedömning av barnläkare eller specialist i barn- och ungdomsneurologi med habilitering, inom 4 veckor (rad AA1.3)			
		Tests"[Mesh] OR "Psychometrics"[Mesh] OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR "Validation Studies as Topic"[MeSH] OR "Validation Studies"[Publication Type]	
16		accuracy[tiab] OR detection[tiab] OR diagnostic accuracy[tiab] OR diagnostic assessment[tiab] OR diagnostic evaluation[tiab] OR early diagnos*[tiab] OR early identification[tiab] OR false negative[tiab] OR false positive[tiab] OR gold standard[tiab] OR predictive valu[tiab] OR predictive[tiab] OR QUADAS[tiab] OR Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies[tiab] OR quick identification[tiab] OR reliability[tiab] OR reproducibility[tiab] OR sensitiv*[tiab] OR (sensitivity[tiab] AND specificity[tiab]) OR screen[tiab] OR specificity[tiab] OR test accuracy[tiab] OR utility[tiab] OR validat*[tiab] OR validation[tiab] OR validity[tiab] OR value[tiab] OR detect*[ti] OR diagnostic[ti] OR predict*[ti] OR psychometric[ti]	3580594
17		15 OR 16.	3874202
18		3. AND 6. AND 9. AND 17.	5967
19		18. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish	5204
20		19. AND 10.	155

Rad: A05a
Tillstånd: Misstänkt epilepsi, med indikation för neuroradiologisk utredning, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Magnetresonanstomografi

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 **2** 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda magnetresonanstomografi till barn, ungdomar och vuxna med misstänkt epilepsi och indikation för neuroradiologisk utredning.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ger bättre detektion av strukturella avvikelser som kan orsaka epilepsi jämfört med alternativet som är datortomografi. Åtgärden innebär också minskad exponering för joniserande strålning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Misstänkt epilepsi innebär antingen att en person har haft ett oprovocerat epileptiskt anfall, eller att hen har haft ett eller återkommande oprovocerade misstänkt epileptiska anfall. Dessutom avses det med tillståndet att anledningen till anfallet är oklar och det finns misstanke om strukturell förändring på hjärnan som förklaring till epilepsin så att neuroradiologisk utredning är indicerad.

Vid utredning av misstänkt epilepsi är det viktigt att inte bara fastställa om epilepsi föreligger, utan också att i möjligaste mån utreda orsaken till de epileptiska anfallen. I denna utredning är neuroradiologiska metoder en viktig del då man med dessa metoder letar efter strukturella förändringar i hjärnan som kan orsaka epileptiska anfall (till exempel tumörer, missbildningar i hjärnbarken, kärlmissbildningar). Särskilt vid misstanke på fokala epileptiska anfall ingår i utredningen att påvisa eller utesluta strukturella förändringar i hjärnan som kan vara orsaken till de epileptiska anfallen, vilket har betydelse för behandlingsval och prognosbedömning. Medfödda eller andra permanenta strukturella förändringar i hjärnan, kan senare i livet ge upphov till epilepsi, även mycket svårbehandlad sådan. Av denna anledning vill man välja den neuroradiologiska metod som har störst chans att påvisa onormala strukturella förändringar i hjärnan.

De flesta som får epileptiska anfall utreds med datortomografi (DT) och/eller magnetresonanstomografi (MR) av hjärnan för att se om det finns någon synlig förklaring till anfallet. Datortomografi är en röntgenmetod där

hjärnan avbildas i tunna skikt och där bilderna bearbetas med en dator. På bilderna kan man eventuellt se kärlmissbildningar, förändringar efter proppar eller blödningar i hjärnan, tumörer och resttillstånd efter svårare skallskador. Vid magnetresonanstomografi skapas bilderna med ett kraftigt magnetfält och radiovågor. Detta innebär att vattenmolekylernas rörelse i magnetfältet kan mätas, och med hjälp av datorer kan en bild byggas upp av olika vävnader. Bilderna är mycket detaljerade och gör det möjligt att se förändringar som inte syns på datortomografi. Däremot kan det vara svårt att avgöra vilken typ av sjuklig vävnadsförändring det rör sig om.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med misstänkt epilepsi visar magnetresonanstomografi jämfört med datortomografi

- en större andel strukturella avvikelser: 0,22, KI 95 % 0,06 till 0.45 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

Resultaten i alla studierna pekar på att MR visar fler strukturella avvikelser än DT (i de ingående studierna varierar andelen strukturella avvikelser mellan 46 och 76 procent för MR och 30 till 39 procent för DT).

Effekten redovisas i form av andel personer med strukturella avvikelser, då sensitivitet och specificitet inte har kunnat beräknas för alla studierna. Observera att dessa är beräknade på DT med MR som referensstandard. Det redovisade effektmåttet (andel strukturella avvikelser) skiljer inte på fynd som är orsak till epilepsi och falska positiva fynd. Patienterna i två av de tre redovisade studierna är diagnostiserade med epilepsi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre studier där deltagarna undersöktes med både DT och MR. Slutsatserna baseras på totalt 181 personer. Studiepopulationerna består i två av studierna av patienter med diagnostiserad epilepsi, dels fokala anfall med eller utan sekundärgeneralisering [1], dels farmakologiskt terapiresistenta anfall [2]. I en av studierna [3] utgörs populationen av patienter med ett första oprovocerat anfall. SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) har för två studier beräknat sensitivitet och specificitet för DT då MR är referensstandard [1, 3] och för en studie har SBU rapporterat antal personer med strukturella avvikelser för respektive metod [2].

Ytterligare en studie identifierades efter att denna granskning gjordes. Den är inte inkluderad i den redovisade effekten men studien visar liknande resultat som övriga studier[4].

Saknas någon information i studierna?

I studierna framgår inte om man vid bedömningen av MR undersökningen haft tillgång till resultatet av DT undersökningen och vice versa. I en studie saknas resultat för att kunna beräkna sensitivitet och specificitet [2].

Hälsoekonomisk bedömning

SBU:s kostnadsanalys visar att priset för MR jämfört med DT med och utan kontrast är 800–2 600 kronor högre beroende på klinik. Den ger dock inget tydligt stöd för att det skulle kunna vara kostnadsminimerande att använda DT istället för MR, givet att MR finner fler onormala fynd. Det skulle istället kunna vara kostnadsminimerande att genomföra MR för samtliga patienter. Inkluderar man kostnaden för patientens och eventuell vårdnadshavares tidsförlust av att genomgå en extra undersökning talar detta också till fördel för MR.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes november 2016, november 2017, april 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen	847
Abstracts som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå	153
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget för aktuell frågeställning	3

Tabellering av inkluderade studier

Author, Year Reference Country	Study Design	Population	Referens test	Index test	Outcome	Comments
Dzienis et al. 2007 [1] Poland	Participants received both examinations.	85 patients (43 women; mean age = 31, age range = 6-73) with partial epileptic attacks under epilepsy treatment	MR scans (1.5 T) with epilepsy sequences (T1, T2, FLAIR)	CT scans	Confirmed lesions, n (%): MR = 51 (60 %) CT = 33 (39 %) MR & CT = 28 (33%) Calculated results based on the above numbers: Sensitivity (CI 95%)= 0.55 (0.40, 0.69) Specificity (CI 95%)= 0.85 (0.69, 0.95)	Sub-cohort with partial epileptic attacks
Nikodijevic et al. 2016 [2] Macedonia	Participants received both examinations.	37 patients (23 females) diagnosed with refractory epilepsy	MR scans with standard sequences (T1, T2, FLAIR).	CT scans	Pathological findings n (%): MR = 28 (76 %) CT = 11 (30 %)	
Olszewska & Costello 2014 [3]	Participants received both examinations	91 patients (50 females; age range = 18-81; mean age = 41.8) with MR scans within 48h of	MR scans (1.5T; n = 59) with epilepsy sequences (T1, T2, FLAIR, diffusion	CT scans (n =59)	Abnormal findings n (%): MR= 27 (46%)	The same epileptologist reviewed both MR and CT

Ireland		seizure (provoked seizures were excluded)	weighted, gradient echo)		CT= 23 (39%) MR only= 7 (12 %) CT only= 3 (5 %) MR and CT= 20 (34 %) Neither CT nor MR = 29 (49 %) Calculated results based on the above numbers: Sensitivity (CI 95%)= 0.74 (0.54, 0.89) Specificity (CI 95%)= 0.91 (0.75, 0.98)	CT was always done before MR

MR: Magnetic Resonance imaging; CT: Computed Tomography

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Jämförelse, studier (deltagare)	Absolut skillnad* (intervention– kontroll)	Evidensstyrka
Påvisad strukturell förändring	Intervention: MRT Kontroll: DT 181 (3)	0,22(KI 95 %, 0,06 till 0,45)	Måttlig1 +++

*Absolut skillnad mellan andelar brukar kallas ”absolute risk reduction (ARR)” eller ”risk difference (RD)”. [1]GRADE: –1 studiekvalitet, studierna överensstämmer alla med slutsatsen att MRT visar fler fynd med strukturella avvikelser än DT. Patientselektion, patientflöde samt oberoende bedömning av referens och indextest har varit grund för avdrag.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 17 November 2016 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. Magnetresonanskamera**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	301
2	epileptic* or epileps* or seizure* or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus":ti,ab,kw	7055
3	1 OR 2	7057
Index test: Computed tomography		
4	MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees	4945
5	CT or computed next tomograph* or computerized next tomograph* or "computer assisted" next tomograph* or CAT next scan* or "computed X ray" next tomograph* or "computerized axial" next tomograph*:ti	5002
6	4 OR 5	7601
Reference test: Magnetic resonance imaging		
7	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees	7034
8	"magnetic resonance" or MR next imag* or NMR next Imag* or "NM resonance" or MRI or gadolinium:ti	4753
9	7 OR 8	9237
Combined sets		
10	3 AND 6 AND 9	CDSR/0 DARE/1 Central/ 10 HTA/3

Embase via Elsevier 17 November 2016 **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. magnetresonanskamera**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/dm_di	23,240
2	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	129,340
3	1 OR 2	136,741

Embase via Elsevier 17 November 2016 **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. magnetresonanskamera**		
Index test: Computed tomography		
4	'computer assisted tomography'/exp	745,299
5	ct OR 'computed tomograph*' OR 'computerized tomograph*' OR 'computer assisted tomograph*' OR 'cat scan*' OR 'computed x ray tomograph*' OR 'computerized axial tomograph*':ti	1,071,926
6	4 OR 5	
Reference test: Magnetic resonance imaging		
7	'nuclear magnetic resonance imaging'/exp	688,861
8	'magnetic resonance':ti OR 'mr imag*':ti OR 'nmr imag*':ti OR 'nm resonance':ti OR mri:ti OR gadolinium:ti	170,247
9	7 OR 8	712,334
Limits: language, humans, diagnostic studies		
10	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
11	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	
12	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [in process]/lim OR [erratum]/lim)	
13	'sensitivity and specificity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'diagnostic error'/exp	420,572
14	diagnosing:ti,ab OR 'diagnostic yield':ti,ab OR 'diagnostic utility':ti,ab OR detect*:ti,ab OR accuracy*:ti,ab OR interreader:ti,ab OR diagnostic:ti,ab OR sensitivity:ti,ab OR specificity:ti,ab OR predictive:ti,ab OR ppv:ti,ab OR npv:ti,ab OR 'likelihood ratio*':ti,ab OR true:ti,ab OR false:ti,ab OR yield:ti,ab OR identify*:ti,ab OR identificat*:ti,ab	5,501,587
15	13 OR 14	5,612,126
Combined sets		
16	(3 AND 6 AND 9 AND 10 AND 12 AND 15) NOT 11	835

Medline via OvidSP 17 November 2016 **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. magnetresonanskamera**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	24818
2	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or (convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	116301

Medline via OvidSP 17 November 2016 **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. magnetresonanskamera**		
3	1 OR 2	122704
Index test: Computed tomography		
4	exp Tomography, X-Ray Computed/	366672
5	(CT or "computed tomograph*" or "computerized tomograph*" or "computer assisted tomograph*" or "CAT scan*" or "computed X ray tomograph*" or "computerized axial tomograph*").ti.	122015
6	4 OR 5	387209
Reference test: Magnetic resonance imaging		
7	magnetic resonance imaging/ or diffusion magnetic resonance imaging/ or echo-planar imaging/ or fluorine-19 magnetic resonance imaging/ or magnetic resonance imaging, cine/	379398
8	("magnetic resonance" or "MR imag*" or "NMR Imag*" or "NM resonance" or MRI or gadolinium).ti.	147283
9	7 OR 8	418695
Limits: language, diagnostic studies		
10	danish or english or norwegian or swedish	
11	exp False Negative Reactions/	17473
12	exp "Sensitivity and Specificity"/ or exp False Positive Reactions/	546944
13	(diagnosing or diagnostic or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identificat*).ab,ti.	4880304
14	11 OR 12 OR 13	5064284
Combined sets		
15	3 AND 6 AND 9 AND 10 AND 14	312

Cochrane Library via Wiley 22 November 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: Epilepsi – Computed tomography vs. Magnetic resonance imaging**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	310
	epileptic* or epileps* or seizure* or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus":ti,ab,kw	8572
	1 OR 2	8573
Index test: Computed tomography		
	MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees	5439
	CT or computed next tomograph* or computerized next tomograph* or "computer assisted" next tomograph* or CAT next scan* or "computed X ray" next tomograph* or "computerized axial" next tomograph*:ti	6151
	4 OR 5	*9043*
Reference test: Magnetic resonance imaging		
	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees	7631
	"magnetic resonance" or MR next imag* or NMR next Imag* or "NM resonance" or MRI or gadolinium:ti	5762
	7 OR 8	*10702*
Combined sets		
	3 AND 6 AND 9	**CDSR/0** **DARE/1** **Central/**

		13 HTA/3

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 22 November 2017 **Title: Epilepsi – Computed tomography vs. Magnetic resonance imaging**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/dm_di	24,194
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	136,028
	1 OR 2	143,760
Index test: Computed tomography		
	'computer assisted tomography'/exp	888,792
	ct OR 'computed tomograph*' OR 'computerized tomograph*' OR 'computer assisted tomograph*' OR 'cat scan*' OR 'computed x ray tomograph*' OR 'computerized axial tomograph*':ti	165,681
	4 OR 5	*906,238*
Reference test: Magnetic resonance imaging		
	'nuclear magnetic resonance imaging'/exp	762,122
	'magnetic resonance':ti OR 'mr imag*':ti OR 'nmr imag*':ti OR 'nm resonance':ti OR mri:ti OR gadolinium:ti	183,918
	7 OR 8	*786,419*
Limits: language, humans, diagnostic studies		
	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,339,254
	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [review]/lim)	
	'sensitivity and specificity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'diagnostic error'/exp	471,879
	diagnosing:ti,ab OR 'diagnostic yield':ti,ab OR 'diagnostic utility':ti,ab OR detect*:ti,ab OR accuracy*:ti,ab OR interreader:ti,ab OR diagnostic:ti,ab OR sensitivity:ti,ab OR specificity:ti,ab OR predictive:ti,ab OR ppv:ti,ab OR npv:ti,ab OR 'likelihood ratio*':ti,ab OR true:ti,ab OR false:ti,ab OR yield:ti,ab OR identify*:ti,ab OR identificat*:ti,ab	5,501,587
	13 OR 14	*5,950,564*

Combined sets		
	(3 AND 6 AND 9 AND 10 AND 12 AND 15) NOT 11	859

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 22 November 2017 **Title: Epilepsi – Computed tomography vs. Magnetic resonance imaging**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	25742
	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or (convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	121307
	1 OR 2	127941
Index test: Computed tomography		
	exp Tomography, X-Ray Computed/	410923
	(CT or "computed tomograph*" or "computerized tomograph*" or "computer assisted tomograph*" or "CAT scan*" or "computed X ray tomograph*" or "computerized axial tomograph*").ti.	138232
	4 OR 5	*433454*
Reference test: Magnetic resonance imaging		
	magnetic resonance imaging/ or diffusion magnetic resonance imaging/ or echo-planar imaging/ or fluorine-19 magnetic resonance imaging/ or magnetic resonance imaging, cine/	403794
	("magnetic resonance" or "MR imag*" or "NMR Imag*" or "NM resonance" or MRI or gadolinium).ti.	159287
	7 OR 8	*446229*
Limits: language, diagnostic studies		
	danish or english or norwegian or swedish	
	exp False Negative Reactions/	18313
	exp "Sensitivity and Specificity"/ or exp False Positive Reactions/	579333
	(diagnosing or diagnostic or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identificat*).ab,ti.	5125156
	11 OR 12 OR 13	*5317445*
Combined sets		
	3 AND 6 AND 9 AND 10 AND 14	336

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract
.ab,ti. = Abstract or title
.af.= All fields
Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title
/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
* = Focus (if found in front of a MeSH-term)
* or $= Truncation (if found at the end of a free text term)
.mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 26 April 2018 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. magnetresonanskamera**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsi		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	290
	epileptic* or epileps* or seizure* or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus":ti,ab,kw	8241
	1 OR 2	8241
Index test: Datortomografi		
	MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees	5603
	CT or computed next tomograph* or computerized next tomograph* or "computer assisted" next tomograph* or CAT next scan* or "computed X ray" next tomograph* or "computerized axial" next tomograph*:ti	6346
	4 OR 5	*9346*
Reference test: Magnetresonanskamera		
	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees	7921
	"magnetic resonance" or MR next imag* or NMR next Imag* or "NM resonance" or MRI or gadolinium:ti	5954
	7 OR 8	*11133*
Combined sets		
	3 AND 6 AND 9	**CDSR/0** **DARE/1** **Central/13** **HTA/3**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author
[MAJR] = MeSH Major Topic
[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
[TI] = Title
[TIAB] = Title or abstract
[TW] = Text Word
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 26 April November 2018 **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. magnetresonanskamera**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsi		
	'epilepsy'/exp/dm_di	24,542
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	139,320
	1 OR 2	143,760
Index test: Datortomografi		
	'computer assisted tomography'/exp	922,403
	ct OR 'computed tomograph*' OR 'computerized tomograph*' OR 'computer assisted tomograph*' OR 'cat scan*' OR 'computed x ray tomograph*' OR 'computerized axial tomograph*':ti	171,366
	4 OR 5	*940,551*
Reference test: Magnetresonanskamera		
	'nuclear magnetic resonance imaging'/exp	794,226
	'magnetic resonance':ti OR 'mr imag*':ti OR 'nmr imag*':ti OR 'nm resonance':ti OR mri:ti OR gadolinium:ti	189,943
	7 OR 8	*818,928*
Limits: language, humans, diagnostic studies		
	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,450,916
	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [review]/lim)	
	'sensitivity and specificity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'diagnostic error'/exp	493,897
	diagnosing:ti,ab OR 'diagnostic yield':ti,ab OR 'diagnostic utility':ti,ab OR detect*:ti,ab OR accuracy*:ti,ab OR interreader:ti,ab OR diagnostic:ti,ab OR sensitivity:ti,ab OR specificity:ti,ab OR predictive:ti,ab OR ppv:ti,ab OR npv:ti,ab OR 'likelihood ratio*':ti,ab OR true:ti,ab OR false:ti,ab OR yield:ti,ab OR identify*:ti,ab OR identificat*:ti,ab	6,149,077
	13 OR 14	*6,274,966*
Combined sets		
	(3 AND 6 AND 9 AND 10 AND 12 AND 15) NOT 11	1,386

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 26 April 2018 **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. magnetresonanskamera**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	19583

	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or (convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	116787
	1 OR 2	121707
Index test: Datortomografi		
	exp Tomography, X-Ray Computed/	378674
	(CT or "computed tomograph*" or "computerized tomograph*" or "computer assisted tomograph*" or "CAT scan*" or "computed X ray tomograph*" or "computerized axial tomograph*").ti.	127813
	4 OR 5	*401005*
Reference test: Magnetresonanskamera		
	magnetic resonance imaging/ or diffusion magnetic resonance imaging/ or echo-planar imaging/ or fluorine-19 magnetic resonance imaging/ or magnetic resonance imaging, cine/	372312
	("magnetic resonance" or "MR imag*" or "NMR Imag*" or "NM resonance" or MRI or gadolinium).ti.	147764
	7 OR 8	*412986*
Limits: language, diagnostic studies		
	danish or english or norwegian or swedish	
	exp False Negative Reactions/	17072
	exp "Sensitivity and Specificity"/ or exp False Positive Reactions/	541645
	(diagnosing or diagnostic or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identificat*).ab,ti.	4868240
	11 OR 12 OR 13	*5047546*
Combined sets		
	3 AND 6 AND 9 AND 10 AND 14	377

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract
.ab,ti. = Abstract or title
.af.= All fields
Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary
.ti. = Title
/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
* = Focus (if found in front of a MeSH-term)
* or $= Truncation (if found at the end of a free text term)
.mp=text, heading word, subject area node, title

Referenser

1. Dzienis, W, Tarasow, E, Kochanowicz, J, Szulc, A, Walecki, J, Kubas, B. Utility of computed tomography and selected MR sequences in the diagnostics of patients with partial epileptic attacks. Med Sci Monit. 2007; 13 Suppl 1:49-54.
2. Nikodijevic, D, Baneva-Dolnenec, N, Petrovska-Cvetkovska, D, Caparoska, D. Refractory Epilepsy-MRI, EEG and CT scan, a Correlative Clinical Study. Open Access Maced J Med Sci. 2016; 4(1):98-101.
3. Olszewska, DA, Costello, DJ. Assessment of the usefulness of magnetic resonance brain imaging in patients presenting with acute seizures. Ir J Med Sci. 2014; 183(4):621-4.

4. Ho, K, Lawn, N, Bynevelt, M, Lee, J, Dunne, J. Neuroimaging of first-ever seizure: Contribution of MRI if CT is normal. Neurol Clin Pract. 2013; 3(5):398-403.

Rad: A05b
Tillstånd: Misstänkt epilepsi, med indikation för neuroradiologisk utredning, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Datortomografi

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	**Kan erbjudas i undantagsfall**	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	**8** 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda datortomografi till barn, ungdomar och vuxna med misstänkt epilepsi och indikation för neuroradiologisk utredning.

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ger sämre detektion av strukturella avvikelser som kan orsaka epilepsi jämfört med alternativet som är magnetresonanstomografi. Åtgärden innebär också ökad exponering för joniserande strålning.
Kommentar: Åtgärden avser inte utredning vid akutsymtomatiska anfall.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Misstänkt epilepsi innebär antingen att en person har haft ett oprovocerat epileptiskt anfall, eller att hen har haft ett eller återkommande oprovocerade misstänkt epileptiska anfall. Dessutom avses det med tillståndet att anledningen till anfallet är oklar och det finns misstanke om strukturell förändring på hjärnan som förklaring till epilepsin så att neuroradiologisk utredning är indicerad.

Vid utredning av misstänkt epilepsi är det viktigt att inte bara fastställa om epilepsi föreligger, utan också att i möjligaste mån utreda orsaken till de epileptiska anfallen. I denna utredning är neuroradiologiska metoder en viktig del då man med dessa metoder letar efter strukturella förändringar i hjärnan som kan orsaka epileptiska anfall (till exempel tumörer, missbildningar i hjärnbarken, kärlmissbildningar). Särskilt vid misstanke på fokala epileptiska anfall ingår i utredningen att påvisa eller utesluta strukturella förändringar i hjärnan som kan vara orsaken till de epileptiska anfallen, vilket har betydelse för behandlingsval och prognosbedömning. Medfödda eller andra permanenta strukturella förändringar i hjärnan, kan senare i livet ge upphov till epilepsi, även mycket svårbehandlad sådan. Av denna anledning vill man välja den neuroradiologiska metod som har störst chans att påvisa onormala strukturella förändringar i hjärnan.

De flesta som får epileptiska anfall utreds med datortomografi (DT) och/eller magnetresonanstomografi (MR) av hjärnan för att se om det finns

någon synlig förklaring till anfallet. Datortomografi är en röntgenmetod där hjärnan avbildas i tunna skikt och där bilderna bearbetas med en dator. På bilderna kan man eventuellt se kärlmissbildningar, förändringar efter proppar eller blödningar i hjärnan, tumörer och resttillstånd efter svårare skallskador.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med misstänkt epilepsi visar magnetresonanstomografi jämfört med datortomografi

- en större andel strukturella avvikelser: 0,22, KI 95 % 0,06 till 0.45 (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

Resultaten i alla studierna pekar på att MR visar fler strukturella avvikelser än DT (i de ingående studierna varierar andelen strukturella avvikelser mellan 46 och 76 procent för MR och 30 till 39 procent för DT).

Effekten redovisas i form av andel personer med strukturella avvikelser, då sensitivitet och specificitet inte har kunnat beräknas för alla studierna. Observera att dessa är beräknade på DT med MR som referensstandard. Det redovisade effektmåttet (andel strukturella avvikelser) skiljer inte på fynd som är orsak till epilepsi och falska positiva fynd. Patienterna i två av de tre redovisade studierna är diagnostiserade med epilepsi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Det saknas information i studierna om biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår tre studier där deltagarna undersöktes med både DT och MR. Slutsatserna baseras på totalt 181 personer. Studiepopulationerna består i två av studierna av patienter med diagnostiserad epilepsi, dels fokala anfall med eller utan sekundärgeneralisering [1], dels farmakologiskt terapiresistenta anfall [2]. I en av studierna [3] utgörs populationen av patienter med ett första oprovocerat anfall. SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) har för två studier beräknat sensitivitet och specificitet för DT då MR är referensstandard [1, 3] och för en studie har SBU rapporterat antal personer med onormala fynd för respektive metod [2].

Saknas någon information i studierna?

I studierna framgår inte om man vid bedömningen av MR undersökningen haft tillgång till resultatet av DT undersökningen och vice versa. I en studie saknas resultat för att kunna beräkna sensitivitet och specificitet [2].

Hälsoekonomisk bedömning

SBU:s kostnadsanalys visar att priset för MR jämfört med DT med och utan kontrast är 800–2 600 kronor högre beroende på klinik. Den ger dock inget tydligt stöd för att det skulle kunna vara kostnadsminimerande att använda DT istället för MR, givet att MR finner fler onormala fynd. Det skulle istället kunna vara kostnadsminimerande att genomföra MR för samtliga patienter.

Inkluderar man kostnaden för patientens och eventuell vårdnadshavares tidsförlust av att genomgå en extra undersökning talar detta också till fördel för MR.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes november 2016, november 2017, april 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen	847
Abstracts som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå	153
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget för aktuell frågeställning	3

Tabellering av inkluderade studier

Author, Year Reference Country	Study Design	Population	Referens test	Index test	Outcome	Comments
Dzienis et al. 2007 [1] Poland	Participants received both examinations.	85 patients (43 women; mean age = 31, age range = 6-73) with partial epileptic attacks under epilepsy treatment	MR scans (1.5 T) with epilepsy sequences (T1, T2, FLAIR)	CT scans	Confirmed lesions, n (%): MR = 51 (60 %) CT = 33 (39 %) MR & CT = 28 (33%) Calculated results based on the above numbers: Sensitivity (CI 95%)= 0.55 (0.40, 0.69) Specificity (CI 95%)= 0.85 (0.69, 0.95)	Sub-cohort with partial epileptic attacks
Nikodijevic et al. 2016 [2] Macedonia	Participants received both examinations.	37 patients (23 females) diagnosed with refractory epilepsy	MR scans with standard sequences (T1, T2, FLAIR).	CT scans	Pathological findings n (%): MR = 28 (76 %) CT = 11 (30 %)	
Olszewska & Costello 2014 [3]	Participants received both examinations	91 patients (50 females; age range = 18-81; mean age = 41.8) with MR scans within 48h of	MR scans (1.5T; n = 59) with epilepsy sequences (T1, T2, FLAIR, diffusion	CT scans (n =59)	Abnormal findings n (%): MR= 27 (46%)	The same epileptologist reviewed both MR and CT

Ireland		seizure (provoked seizures were excluded)	weighted, gradient echo)		CT= 23 (39%) MR only= 7 (12 %) CT only= 3 (5 %) MR and CT= 20 (34 %) Neither CT nor MR = 29 (49 %) Calculated results based on the above numbers: Sensitivity (CI 95%)= 0.74 (0.54, 0.89) Specificity (CI 95%)= 0.91 (0.75, 0.98)	CT was always done before MR

MR: Magnetic Resonance imaging; CT: Computed Tomography

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Jämförelse, studier (deltagare)	Absolut skillnad* (intervention– kontroll)	Evidensstyrka
Påvisad strukturell förändring	Intervention: MRT Kontroll: DT 181 (3)	0,22(KI 95 %, 0,06 till 0,45)	Måttlig1 +++

*Absolut skillnad mellan andelar brukar kallas ”absolute risk reduction (ARR)” eller ”risk difference (RD)”. [1]GRADE: –1 studiekvalitet, studierna överensstämmer alla med slutsatsen att MRT visar fler fynd med strukturella avvikelser än DT. Patientselektion, patientflöde samt oberoende bedömning av referens och indextest har varit grund för avdrag.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 17 November 2016 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. Magnetresonanskamera**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	301
2	epileptic* or epileps* or seizure* or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus":ti,ab,kw	7055
3	1 OR 2	7057
Index test: Computed tomography		
4	MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees	4945
5	CT or computed next tomograph* or computerized next tomograph* or "computer assisted" next tomograph* or CAT next scan* or "computed X ray" next tomograph* or "computerized axial" next tomograph*:ti	5002
6	4 OR 5	7601
Reference test: Magnetic resonance imaging		
7	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees	7034
8	"magnetic resonance" or MR next imag* or NMR next Imag* or "NM resonance" or MRI or gadolinium:ti	4753
9	7 OR 8	9237
Combined sets		
10	3 AND 6 AND 9	CDSR/0 DARE/1 Central/ 10 HTA/3

Embase via Elsevier 17 November 2016 **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. magnetresonanskamera**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/dm_di	23,240
2	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	129,340
3	1 OR 2	136,741

Embase via Elsevier 17 November 2016 **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. magnetresonanskamera**		
Index test: Computed tomography		
4	'computer assisted tomography'/exp	745,299
5	ct OR 'computed tomograph*' OR 'computerized tomograph*' OR 'computer assisted tomograph*' OR 'cat scan*' OR 'computed x ray tomograph*' OR 'computerized axial tomograph*':ti	1,071,926
6	4 OR 5	
Reference test: Magnetic resonance imaging		
7	'nuclear magnetic resonance imaging'/exp	688,861
8	'magnetic resonance':ti OR 'mr imag*':ti OR 'nmr imag*':ti OR 'nm resonance':ti OR mri:ti OR gadolinium:ti	170,247
9	7 OR 8	712,334
Limits: language, humans, diagnostic studies		
10	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
11	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	
12	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [in process]/lim OR [erratum]/lim)	
13	'sensitivity and specificity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'diagnostic error'/exp	420,572
14	diagnosing:ti,ab OR 'diagnostic yield':ti,ab OR 'diagnostic utility':ti,ab OR detect*:ti,ab OR accuracy*:ti,ab OR interreader:ti,ab OR diagnostic:ti,ab OR sensitivity:ti,ab OR specificity:ti,ab OR predictive:ti,ab OR ppv:ti,ab OR npv:ti,ab OR 'likelihood ratio*':ti,ab OR true:ti,ab OR false:ti,ab OR yield:ti,ab OR identify*:ti,ab OR identificat*:ti,ab	5,501,587
15	13 OR 14	5,612,126
Combined sets		
16	(3 AND 6 AND 9 AND 10 AND 12 AND 15) NOT 11	835

Medline via OvidSP 17 November 2016 **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. magnetresonanskamera**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	24818
2	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or (convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	116301

Medline via OvidSP 17 November 2016 **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. magnetresonanskamera**		
3	1 OR 2	122704
Index test: Computed tomography		
4	exp Tomography, X-Ray Computed/	366672
5	(CT or "computed tomograph*" or "computerized tomograph*" or "computer assisted tomograph*" or "CAT scan*" or "computed X ray tomograph*" or "computerized axial tomograph*").ti.	122015
6	4 OR 5	387209
Reference test: Magnetic resonance imaging		
7	magnetic resonance imaging/ or diffusion magnetic resonance imaging/ or echo-planar imaging/ or fluorine-19 magnetic resonance imaging/ or magnetic resonance imaging, cine/	379398
8	("magnetic resonance" or "MR imag*" or "NMR Imag*" or "NM resonance" or MRI or gadolinium).ti.	147283
9	7 OR 8	418695
Limits: language, diagnostic studies		
10	danish or english or norwegian or swedish	
11	exp False Negative Reactions/	17473
12	exp "Sensitivity and Specificity"/ or exp False Positive Reactions/	546944
13	(diagnosing or diagnostic or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identificat*).ab,ti.	4880304
14	11 OR 12 OR 13	5064284
Combined sets		
15	3 AND 6 AND 9 AND 10 AND 14	312

Cochrane Library via Wiley 22 November 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: Epilepsi – Computed tomography vs. Magnetic resonance imaging**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	310
	epileptic* or epileps* or seizure* or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus":ti,ab,kw	8572
	1 OR 2	8573
Index test: Computed tomography		
	MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees	5439
	CT or computed next tomograph* or computerized next tomograph* or "computer assisted" next tomograph* or CAT next scan* or "computed X ray" next tomograph* or "computerized axial" next tomograph*:ti	6151
	4 OR 5	*9043*
Reference test: Magnetic resonance imaging		
	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees	7631
	"magnetic resonance" or MR next imag* or NMR next Imag* or "NM resonance" or MRI or gadolinium:ti	5762
	7 OR 8	*10702*
Combined sets		
	3 AND 6 AND 9	**CDSR/0**

		DARE/1 Central/ 13 HTA/3

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 22 November 2017 **Title: Epilepsi – Computed tomography vs. Magnetic resonance imaging**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/dm_di	24,194
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	136,028
	1 OR 2	143,760
Index test: Computed tomography		
	'computer assisted tomography'/exp	888,792
	ct OR 'computed tomograph*' OR 'computerized tomograph*' OR 'computer assisted tomograph*' OR 'cat scan*' OR 'computed x ray tomograph*' OR 'computerized axial tomograph*':ti	165,681
	4 OR 5	*906,238*
Reference test: Magnetic resonance imaging		
	'nuclear magnetic resonance imaging'/exp	762,122
	'magnetic resonance':ti OR 'mr imag*':ti OR 'nmr imag*':ti OR 'nm resonance':ti OR mri:ti OR gadolinium:ti	183,918
	7 OR 8	*786,419*
Limits: language, humans, diagnostic studies		
	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,339,254
	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [review]/lim)	
	'sensitivity and specificity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'diagnostic error'/exp	471,879
	diagnosing:ti,ab OR 'diagnostic yield':ti,ab OR 'diagnostic utility':ti,ab OR detect*:ti,ab OR accuracy*:ti,ab OR interreader:ti,ab OR diagnostic:ti,ab OR sensitivity:ti,ab OR specificity:ti,ab OR predictive:ti,ab OR ppv:ti,ab OR npv:ti,ab OR 'likelihood ratio*':ti,ab OR true:ti,ab OR false:ti,ab OR yield:ti,ab OR identify*:ti,ab OR identificat*:ti,ab	5,501,587

	13 OR 14	*5,950,564*
Combined sets		
	(3 AND 6 AND 9 AND 10 AND 12 AND 15) NOT 11	859

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 22 November 2017 **Title: Epilepsi – Computed tomography vs. Magnetic resonance imaging**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	25742
	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or (convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	121307
	1 OR 2	127941
Index test: Computed tomography		
	exp Tomography, X-Ray Computed/	410923
	(CT or "computed tomograph*" or "computerized tomograph*" or "computer assisted tomograph*" or "CAT scan*" or "computed X ray tomograph*" or "computerized axial tomograph*").ti.	138232
	4 OR 5	*433454*
Reference test: Magnetic resonance imaging		
	magnetic resonance imaging/ or diffusion magnetic resonance imaging/ or echo-planar imaging/ or fluorine-19 magnetic resonance imaging/ or magnetic resonance imaging, cine/	403794
	("magnetic resonance" or "MR imag*" or "NMR Imag*" or "NM resonance" or MRI or gadolinium).ti.	159287
	7 OR 8	*446229*
Limits: language, diagnostic studies		
	danish or english or norwegian or swedish	
	exp False Negative Reactions/	18313
	exp "Sensitivity and Specificity"/ or exp False Positive Reactions/	579333
	(diagnosing or diagnostic or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identificat*).ab,ti.	5125156
	11 OR 12 OR 13	*5317445*
Combined sets		
	3 AND 6 AND 9 AND 10 AND 14	336

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract
.ab,ti. = Abstract or title
.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary
.ti. = Title
/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
* = Focus (if found in front of a MeSH-term)
* or $= Truncation (if found at the end of a free text term)
.mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 26 April 2018 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. magnetresonanskamera**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsi		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	290
	epileptic* or epileps* or seizure* or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus":ti,ab,kw	8241
	1 OR 2	8241
Index test: Datortomografi		
	MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees	5603
	CT or computed next tomograph* or computerized next tomograph* or "computer assisted" next tomograph* or CAT next scan* or "computed X ray" next tomograph* or "computerized axial" next tomograph*:ti	6346
	4 OR 5	*9346*
Reference test: Magnetresonanskamera		
	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees	7921
	"magnetic resonance" or MR next imag* or NMR next Imag* or "NM resonance" or MRI or gadolinium:ti	5954
	7 OR 8	*11133*
Combined sets		
	3 AND 6 AND 9	**CDSR/0** **DARE/1** **Central/13** **HTA/3**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author
[MAJR] = MeSH Major Topic
[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
[TI] = Title
[TIAB] = Title or abstract
[TW] = Text Word
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 26 April November 2018 **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. magnetresonanskamera**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsi		
	'epilepsy'/exp/dm_di	24,542
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	139,320
	1 OR 2	143,760
Index test: Datortomografi		
	'computer assisted tomography'/exp	922,403
	ct OR 'computed tomograph*' OR 'computerized tomograph*' OR 'computer assisted tomograph*' OR 'cat scan*' OR 'computed x ray tomograph*' OR 'computerized axial tomograph*':ti	171,366
	4 OR 5	*940,551*
Reference test: Magnetresonanskamera		
	'nuclear magnetic resonance imaging'/exp	794,226
	'magnetic resonance':ti OR 'mr imag*':ti OR 'nmr imag*':ti OR 'nm resonance':ti OR mri:ti OR gadolinium:ti	189,943
	7 OR 8	*818,928*
Limits: language, humans, diagnostic studies		
	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,450,916
	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [review]/lim)	
	'sensitivity and specificity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'diagnostic error'/exp	493,897
	diagnosing:ti,ab OR 'diagnostic yield':ti,ab OR 'diagnostic utility':ti,ab OR detect*:ti,ab OR accuracy*:ti,ab OR interreader:ti,ab OR diagnostic:ti,ab OR sensitivity:ti,ab OR specificity:ti,ab OR predictive:ti,ab OR ppv:ti,ab OR npv:ti,ab OR 'likelihood ratio*':ti,ab OR true:ti,ab OR false:ti,ab OR yield:ti,ab OR identify*:ti,ab OR identificat*:ti,ab	6,149,077
	13 OR 14	*6,274,966*
Combined sets		
	(3 AND 6 AND 9 AND 10 AND 12 AND 15) NOT 11	1,386

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 26 April 2018 **Title: Epilepsi – Datortomografi vs. magnetresonanskamera**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	19583

	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or (convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	116787
	1 OR 2	121707
Index test: Datortomografi		
	exp Tomography, X-Ray Computed/	378674
	(CT or "computed tomograph*" or "computerized tomograph*" or "computer assisted tomograph*" or "CAT scan*" or "computed X ray tomograph*" or "computerized axial tomograph*").ti.	127813
	4 OR 5	*401005*
Reference test: Magnetresonanskamera		
	magnetic resonance imaging/ or diffusion magnetic resonance imaging/ or echo-planar imaging/ or fluorine-19 magnetic resonance imaging/ or magnetic resonance imaging, cine/	372312
	("magnetic resonance" or "MR imag*" or "NMR Imag*" or "NM resonance" or MRI or gadolinium).ti.	147764
	7 OR 8	*412986*
Limits: language, diagnostic studies		
	danish or english or norwegian or swedish	
	exp False Negative Reactions/	17072
	exp "Sensitivity and Specificity"/ or exp False Positive Reactions/	541645
	(diagnosing or diagnostic or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identificat*).ab,ti.	4868240
	11 OR 12 OR 13	*5047546*
Combined sets		
	3 AND 6 AND 9 AND 10 AND 14	377

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract
.ab,ti. = Abstract or title
.af.= All fields
Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary
.ti. = Title
/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
* = Focus (if found in front of a MeSH-term)
* or $= Truncation (if found at the end of a free text term)
.mp=text, heading word, subject area node, title

Referenser

1. Dzienis, W, Tarasow, E, Kochanowicz, J, Szulc, A, Walecki, J, Kubas, B. Utility of computed tomography and selected MR sequences in the diagnostics of patients with partial epileptic attacks. Med Sci Monit. 2007; 13 Suppl 1:49-54.
2. Nikodijevic, D, Baneva-Dolnenec, N, Petrovska-Cvetkovska, D, Caparoska, D. Refractory Epilepsy-MRI, EEG and CT scan, a Correlative Clinical Study. Open Access Maced J Med Sci. 2016; 4(1):98-101.
3. Olszewska, DA, Costello, DJ. Assessment of the usefulness of magnetic resonance brain imaging in patients presenting with acute seizures. Ir J Med Sci. 2014; 183(4):621-4.

Rad: A06a
Tillstånd: Misstänkt epilepsi, vuxna, efter bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi
Åtgärd: EEG enligt standard

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda EEG-undersökning enligt standard, till vuxna med misstänkt epilepsi efter en bedömning av läkare med erfarenhet av och kunskap om epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden kan ge ökad förutsättning för att ställa korrekt epilepsidiagnos, om den utförs när den är motiverad. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Kommentar: Åtgärden avser EEG enligt standard efter en bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Misstänkt epilepsi innebär antingen att en person har haft ett oprovocerat epileptiskt anfall, eller att hen har haft ett eller återkommande oprovocerade misstänkt epileptiska anfall. För diagnos av epilepsi krävs att en person haft minst två oprovocerade anfall eller ett oprovocerat anfall och hög risk (>60 procent) för ytterligare anfall inom 10 år [1].

Diagnostik av epilepsi baseras på klinisk bedömning. Klinisk bedömning avser en bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi och innehåller utvärdering av anamnes, vittnesbeskrivning om sådan finns, utvärdering av anfallsbeskrivning för klassificering av anfall och neurologisk undersökning, ställningstagande till kompletterande utredningsfynd (till exempel inkomna provsvar) och ställningstagande till utredning för att utesluta andra differentialdiagnostiska tillstånd.

Det är vanligt att undersöka patienter som utreds för misstänkt epilepsi med EEG. Vid en EEG-undersökning registreras hjärnans elektriska aktivitet med hjälp av elektroder som fästs på patientens huvud. Vid undersökningen letar man efter epileptiska urladdningar, så kallad epileptiform aktivitet. Epileptiform aktivitet är ett avvikande mönster i hjärnans elektriska aktivitet som är ovanlig hos personer utan epilepsi. Detta avvikande mönster kan registreras vid EEG-undersökningen, och resultaten tolkas av en klinisk neurofysiolog.

Epileptiform aktivitet registreras dock inte alltid vid en EEG-undersökning, även om personen har epilepsi. Detta kan ha registreringstekniska orsaker eller bero på att patienten vid undersökningstillfället inte har någon epileptiform aktivitet att registrera.

Läkaren kan därför inte utesluta diagnosen epilepsi efter en EEG-undersökning med normalt resultat. EEG-undersökningen kan behöva upprepas för att öka sensitiviteten, det vill säga undersökningens förmåga att identifiera epileptiform aktivitet som kan ge stöd för en epilepsidiagnos.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med misstänkt epilepsi efter bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi kan EEG enligt standard bidra till

- bättre förutsättningar för korrekt epilepsidiagnos (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan. En relevant vetenskaplig studie identifierades och denna har vissa brister. Underlaget bedöms därför vara otillräckligt.

En observationsstudie, King et al., jämförde klinisk bedömning med klinisk bedömning och EEG hos 300 konsekutiva patienter 5–83 år med misstanke om ett första epileptiskt anfall [2]. MR gjordes men ingick inte i jämförelsen ovan. EEG ledde till att 30 procent fler patienter fick epilepsidiagnos. Studien bedömdes uppfylla den uppställda frågeställningen men resultat för barn och vuxna särredovisas inte och det är oklart om det gjordes någon senare uppföljning för att bekräfta diagnosen.

Historiskt bygger förståelsen av epilepsi till stora delar på EEG liksom konceptet elektroklinisk diagnos (samstämmighet mellan klinisk bild och fynd på EEG) som utvecklades 1940–1980. Således bygger delar av epilepsi- och anfallsklassifikation på EEG. Grundläggande studier av EEG:s specifika roll vid diagnos av epilepsi saknas därför nästan helt. Exempelvis har inga randomiserade kontrollerade studier utförts avseende EEG:s värde vid diagnostik av epilepsi.

Litteraturgranskningen identifierade ett antal artiklar inklusive systematiska översikter som inte passar in i den uppställda frågeställningen, men som ändå ger information om relationen mellan EEG och diagnos av epilepsi.

Hos vuxna med epilepsidiagnos visar retrospektiva studier att cirka 50 procent av dessa uppvisade epileptiform aktivitet på första EEG-undersökningen med en spridning i litteraturen på mellan 20–70 procent [3-5] [6, 7]. Förekomsten av epileptiform aktivitet sjunker med ökande ålder och för patienter med debut av epilepsi i vuxen ålder (> 40 år) [5, 8]. Hos personer utan epilepsi varierar förekomsten av epileptiform aktivitet från cirka 0,5 procent hos

friska unga män till 4–5 procent hos vuxna patienter inom neurologisk sjukvård)[7, 9, 10].

Om epileptiform aktivitet förekommer på EEG efter ett misstänkt första oprovocerat anfall ökar risken för ett andra anfall med drygt 2,5 gånger [11, 12]. För en person som insjuknar i ett oprovocerat anfall kan därmed EEG ge prognostisk information avseende sannolikhet för framtida anfall och i vissa fall underlag för epilepsidiagnos [6]. Yigit et al, Paliwal et al samt Wyman et al anger att patienter som sökte akut med förstagångsanfall i högre utsträckning behandlas med antiepileptiska läkemedel om de hade epileptiform aktivitet på EEG [8, 13, 14].

EEG ger också diagnostisk vägledning avseende typ av epilepsi och förekomst av eventuella epileptiska syndrom [7, 15]. Igwe et al anger att utan EEG fick fler patienter diagnosen primärgeneraliserad epilepsi, enligt nuvarande klassifikation generaliserad epilepsi [16].

Det är viktigt att notera att det prediktiva värdet av EEG är beroende av andelen patienter med befarad epilepsi i den kohort som testas och det är således av stor vikt att EEG-undersökningen föregås av en adekvat klinisk bedömning[7, 10]. EEG ska inte utföras då klinisk misstanke på epilepsi saknas. EEG har även begränsat värde vid exempelvis epilepsi efter stroke [17].

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påstående:

Påstående: För personer med misstänkt epilepsi kan EEG enligt standard efter neurologisk bedömning bidra till bättre förutsättningar för korrekt epilepsidiagnos jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes och 97,3 procent av 74 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-10-01
Ämne: Misstänkt epilepsi, vuxna, diagnos med EEG

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [diagnosis - DI] OR MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees and with qualifier(s): [diagnosis - DI] OR (seizure* OR epileptic* OR epileps*):ti	4668
2.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Electroencephalography] explode all trees OR (Electroencephalography OR Electroencephalogram OR EEG OR cEEG):ti, ab, kw	8846
3.	Mesh/FT	MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees OR	746934

		MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees OR (diagnostic NEXT accuracy OR diagnostic NEXT assessment OR diagnostic NEXT criteria* OR diagnostic NEXT evaluation OR diagnostic NEXT tool* OR false NEXT negative OR false NEXT positive OR reliability OR sensitivity OR specificity OR utility OR validation OR validity OR value OR suitability OR usefulness OR yield):ti,ab,kw OR (detect* OR diagnos* OR accuracy):ti	
4.		1-3 AND	611
5.	FT	4 NOT (child* OR neonat* OR newborn* OR pediatric* OR paediatric* OR infant*):ti	472
6.		Publication Year 2008-2018	**CDSR 7** **CENTRAL 268**

Cochrane library:
*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
EED = NHS Economic Evaluation Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2018-09-28
Ämne: Misstänkt epilepsi, vuxna, diagnos med EEG

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	Mesh/FT	"Epilepsy/diagnosis"[Majr] OR "Seizures/diagnosis"[Majr] OR ((seizure*[tiab] OR epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab]) NOT Medline[sb])	34233
2.	Mesh/FT	"Electroencephalography"[Majr] OR ((Electroencephalogra*[tiab] OR EEG[tiab] OR cEEG[tiab]) NOT Medline[sb])	112631
3.	Mesh/FT	"Predictive Value of Tests"[Mesh] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR diagnostic accuracy[tiab] OR diagnostic assessment[tiab] OR diagnostic criteria*[tiab] OR diagnostic evaluation[tiab] OR diagnostic tool*[tiab] OR false negative[tiab] OR false positive[tiab] OR predictive value[tiab] OR reliability[tiab] OR sensitiv*[tiab] OR specificity[tiab] OR accuracy[tiab] OR utility[tiab] OR validat*[tiab] OR validation[tiab] OR validity[tiab] OR value[tiab] OR predict*[ti] OR suitability[tiab] OR usefulness[tiab] OR yield[tiab] OR detect*[tiab] OR diagnos*[ti]	5507670
4.		1-3 AND	3107
5.	FT	4 NOT (child*[ti] OR neonat*[ti] OR newborn*[ti] OR pediatric*[ti] OR paediatric*[ti])	2664
6.	Mesh/FT	5 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) OR mice[tiab] OR rats[tiab]	2581
7.		6 AND Filters: Abstract; published in the last 10 years; English	1495

Cochrane library:
*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects
HTA = Health Technology Assessment Database
EED = NHS Economic Evaluation Database
Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

PubMed:
*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:
- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Referenser

1. Fisher, RS, Acevedo, C, Arzimanoglou, A, Bogacz, A, Cross, JH, Elger, CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014; 55(4):475-82.
2. King, MA, Newton, MR, Jackson, GD, Fitt, GJ, Mitchell, LA, Silvapulle, MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. Lancet. 1998; 352(9133):1007-11.
3. Baldin, E, Hauser, WA, Buchhalter, JR, Hesdorffer, DC, Ottman, R. Yield of epileptiform electroencephalogram abnormalities in incident unprovoked seizures: a population-based study. Epilepsia. 2014; 55(9):1389-98.
4. Salinsky, M, Kanter, R, Dasheiff, RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. Epilepsia. 1987; 28(4):331-4.
5. Marsan, CA, Zivin, LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. Epilepsia. 1970; 11(4):361-81.
6. Bouma, HK, Labos, C, Gore, GC, Wolfson, C, Keezer, MR. The diagnostic accuracy of routine electroencephalography after a first unprovoked seizure. European journal of neurology. 2016; 23(3):455-63.
7. Binnie, CD, Stefan, H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 1999; 110(10):1671-97.

8. Yigit, O, Eray, O, Mihci, E, Yilmaz, D, Eray, B, Ozkaynak, S. EEG as a part of the decision-making process in the emergency department. European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine. 2013; 20(6):402-7.
9. Tatum, WOt, Benbadis, SR, Hussain, A, Al-Saadi, S, Kaminski, B, Heriaud, LS, et al. Ictal EEG remains the prominent predictor of seizure-free outcome after temporal lobectomy in epileptic patients with normal brain MRI. Seizure. 2008; 17(7):631-6.
10. Goodin, DS, Aminoff, MJ. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? Lancet. 1984; 1(8381):837-9.
11. Hauser, WA, Rich, SS, Annegers, JF, Anderson, VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. Neurology. 1990; 40(8):1163-70.
12. Chen, T, Si, Y, Chen, D, Zhu, L, Xu, D, Chen, S, et al. The value of 24-hour video-EEG in evaluating recurrence risk following a first unprovoked seizure: A prospective study. Seizure. 2016; 40:46-51.
13. Paliwal, P, Wakerley, BR, Yeo, LL, Ali, KM, Ibrahim, I, Wilder-Smith, E, et al. Early electroencephalography in patients with Emergency Room diagnoses of suspected new-onset seizures: Diagnostic yield and impact on clinical decision-making. Seizure. 2015; 31:22-6.
14. Wyman, AJ, Mayes, BN, Hernandez-Nino, J, Rozario, N, Beverly, SK, Asimos, AW. The First-Time Seizure Emergency Department Electroencephalogram Study. Annals of emergency medicine. 2017; 69(2):184-91.e1.
15. Tatum, WO, Rubboli, G, Kaplan, PW, Mirsatari, SM, Radhakrishnan, K, Gloss, D, et al. Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2018; 129(5):1056-82.
16. Igwe, SC, Brigo, F, Beida, O. Patterns of diagnosis and therapeutic care of epilepsy at a tertiary referral center in Nigeria. Epilepsia. 2014; 55(3):442-7.
17. Luhdorf, K, Jensen, LK, Plesner, AM. The value of EEG in the investigation of postapoplectic epilepsy. Acta neurologica Scandinavica. 1986; 74(4):279-83.

Rad: A06b
Tillstånd: Misstänkt epilepsi, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: EEG enligt standard, inom 24 timmar

Rekommendation

Bör erbjudas	**Kan erbjudas**	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 **5** 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda EEG-undersökning enligt standard inom 24 timmar till barn, ungdomar och vuxna med misstänkt epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden kan ge ökad förutsättning för att ställa korrekt epilepsidiagnos. Det vetenskapliga stödet för åtgärdens effekt är bristfälligt, men det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att åtgärden i högre grad upptäcker epileptiform aktivitet jämfört med EEG enligt standard som utförs senare.

Kommentar: Det framtagna vetenskapliga underlaget avser personer med misstänkt epilepsi oavsett ålder, men den kliniska erfarenheten visar att åtgärden akut EEG har störst värde för de små barnen.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Misstänkt epilepsi innebär antingen att en person har haft ett oprovocerat epileptiskt anfall, eller att hen har haft ett eller återkommande oprovocerade misstänkta epileptiska anfall.

Diagnostik av epilepsi baseras på klinisk bedömning. Klinisk bedömning avser en bedömning av läkare med erfarenhet och aktuell kunskap om epilepsi och innehåller utvärdering av anamnes, vittnesbeskrivning om sådan finns, utvärdering av anfallsbeskrivning för klassificering av anfall och, neurologisk undersökning, ställningstagande till kompletterande utredningsfynd (till exempel inkomna provsvar) samt ställningstagande till utredning för att utesluta andra differentialdiagnostiska tillstånd.

Det är vanligt att undersöka patienter som utreds för misstänkt epilepsi med EEG. Vid en EEG-undersökning registreras hjärnans elektriska aktivitet med hjälp av elektroder som fästs på patientens huvud. Vid undersökningen letar man efter epileptiska urladdningar, så kallad epileptiform aktivitet. Epileptiform aktivitet är ett avvikande mönster i hjärnans elektriska aktivitet som är ovanlig hos personer utan epilepsi. Hos barn kan epileptiska urladdningar förekomma i EEG utan kliniska epilepsianfall och epilepsi. Detta avvikande mönster kan registreras vid EEG-undersökningen, och resultaten tolkas av en klinisk neurofysiolog.

Epileptiform aktivitet registreras dock inte alltid vid en EEG-undersökning, även om personen har epilepsi. Detta kan ha registreringstekniska orsaker eller för att patienten vid undersökningstillfället inte har någon epileptiform aktivitet att registrera.

Läkaren kan därför inte utesluta diagnosen epilepsi efter en EEG-undersökning med normalt resultat. EEG-undersökningen kan behöva upprepas för att öka sensitiviteten, det vill säga undersökningens förmåga att identifiera epileptiform aktivitet som kan ge stöd för en epilepsidiagnos.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid misstänkt epilepsi hos barn, ungdomar och vuxna ger tidig EEG-registrering (inom 12 eller inom 24 timmar) jämfört med sen EEG (efter 12 eller efter 24 timmar)

- att epileptiform aktivitet påvisas i en större andel undersökningar än vid senare EEG: 0,21 (95 % KI 0,10 till 0,33) (begränsat vetenskapligt underlag).

Om EEG görs tidigt efter misstänkt epilepsianfall påvisas epileptiform aktivitet i fler EEG-undersökningar[1,2]. Dock kan det i praktiken vara svårt att genomföra en EEG-registrering inom 24 timmar på grund av begränsade resurser vid EEG-laboratorierna när det gäller bemanning under jourtid, exempelvis helger. Utfallsmåttet för aktuell frågeställning har varit påvisad epileptiform aktivitet medan studierna däremot inte analyserat prediktion av epilepsi eller återfall i epileptiska anfall (se nedan).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en prospektiv studie [1] och en retrospektiv studie där EEG-tolkningen återanalyserades [2]. Slutsatserna baseras på 394 personer med förekomst av epileptiform aktivitet på EEG.

Samtliga patienter undersöktes av antigen neurolog eller specialist inom epilepsi och bedömdes ha haft misstänkt epileptiska anfall. Interventionsgruppen fick därefter EEG-registrering utförd inom 24 timmar [1] och kontrollgruppen efter 24 timmar [1] alternativt jämfördes förekomst av epileptiform aktivitet i EEG-registreringar utförda vid olika tidpunkter [2].

I Hamiwka et al.[3] redovisades resultat av EEG utförda inom 48 timmar respektive efter 48 timmar. Ingen signifikant skillnad påvisades i antal detekterade EEG med epileptiform aktivitet mellan grupperna. Studien exkluderades på grund av att ingen särredovisning av EEG-registreringen utförd inom 24 timmar fanns och den föll således utanför tidsangivelserna som fanns angivna i de fördefinierade inklusionskriterierna.

Saknas någon information i studierna?

Uppföljning av patienterna saknas och inga data rapporterades om patienten drabbats av anfallsrecidiv eller blev diagnostiserade för epilepsi. Därför kan inte sensitivitet eller specificitet beräknas och ingen metaanalys genomföras på sensitivitet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes december 2016 och maj 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av diagnostik av misstänkt epilepsi	593
Abstracts som bedömdes relevanta för *hela* diagnostikområdet av misstänkt epilepsi utifrån de upp-ställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå	12
Observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget för aktuell frågeställning	2

Tabellering av inkluderade studier

Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Outcome	Comments
King, 1998, [1], Australia	Prospective	300 children and adults (age 5 to 83 years) with unex-plained seizures.	Timing of EEG *All age groups* EEG -24h n=156 EEG 24- h n=144	Epileptiform dischargers: *All age groups* EEG -24h n=80 (51%) EEG 24- h n=49 (34%)	Patients with previous seizures without previous diagnosis or treatment were included.

Sofat, 2016, [2], USA	Retro-spectiv e chart review study.	270 patients (age ≥1 years) with new onset unprovoked seizure.	Timing of EEG *All age groups* EEG 1-12h n=32 EEG 12-48h n=118 EEG 48-96h n=120 *Age ≤18 years* EEG 1-12h n=23 EEG 12-96h n=146 *Age > 18 years* EEG 1-12h n=9 EEG 12-96h n=92	Epileptiform dischargers: *All age groups* EEG 1-12h n=17 (53%) EEG 12-48h n=27 (23%) EEG 48-96h n=30 (25%) *Age ≤18 years* EEG 1-12h n=15 (65%) EEG 12-96h n=41 (28%) *Age > 18 years* EEG 1-12h n=2 (22%) EEG 12-96h n=16 (17%)	Pediatric patients had higher incidence of hav-ing an EEG showing epi-leptiform discharges comparing to adult pa-tients.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad* (intervention– kontroll)	Evidens-styrka
Påvisad epilepti-form aktivitet	Intervention: EEG 12 till 24 tim Kontroll: EEG efter 24 tim 570 (2)	0,21(KI 95 %, 0,10 till 0,33)	Begränsad[1] ++

*Absolut skillnad mellan andelar brukar kallas ”absolute risk reduction (ARR)” eller ”risk difference (RD)”[1]GRADE: -2 observationsstudier och uppföljning saknas.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 6 December 2016 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: NR Epilepsi – akut EEG vs. subakut EEG vid första anfallet (rad A2.1)**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	301
2	epileptic* or epileps* or seizure* or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7132
3	1 OR 2	7134
Index test: Electroencephalography		
4	MeSH descriptor: [Electroencephalography] explode all trees	4446
5	EEG or electroencephalogra* or electro next encephalogra*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7434
6	4 OR 5	7532
7	MeSH descriptor: [Emergency Service, Hospital] explode all trees	2160
8	first next seizure* or "new onset" or first next episode*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2656
9	("24 hours" or "24 h") and (unprovoked or first):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9652
10	timing or time next interval* or time next frame* or timeframe* or early next electroencephalogra* or emergency or acute:ti (Word variations have been searched)	57928
11	7-10 (OR)	69846
Combined sets		
12	3 AND 6 AND 11	CDSR/2 DARE/0 Central/ 77 HTA/0

Embase via Elsevier 6 December 2016 **Title: NR Epilepsi – akut EEG vs. subakut EEG vid första anfallet (rad A2.1)**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/dm_di	23,275

Embase via Elsevier 6 December 2016 **Title: NR Epilepsi – akut EEG vs. subakut EEG vid första anfallet (rad A2.1)**		
2	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	129,644
3	1 OR 2	137,028
Index test: Electroencephalography		
4	'electroencephalogram'/exp	102,858
5	eeg:ti,ab OR electroencephalogra*:ti,ab OR 'electro encephalogra*':ti,ab	117,672
6	4 OR 5	
7	'emergency ward'/exp	91,046
8	'emergency health service'/exp	78,955
9	(first NEAR/2 seizure*):ab,ti OR (new NEAR/2 onset):ab,ti OR (first NEAR/2 episode*):ab,ti	42,503
10	('24 hours':ab,ti OR '24 h':ab,ti) AND (unprovoked:ab,ti OR first:ab,ti)	68,001
11	timing:ti OR 'time interval*':ti OR 'time frame*':ti OR timeframe*:ti OR 'early electroencephalogra*':ti OR emergency:ti OR acute:ti	650,132
12	7-11 (OR)	854,842
Limits: language, diagnostic studies		
13	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
14	'sensitivity and specificity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'diagnostic error'/exp	423,162
15	diagnosing:ti,ab OR 'diagnostic yield':ti,ab OR 'diagnostic utility':ti,ab OR detect*:ti,ab OR accuracy*:ti,ab OR interreader:ti,ab OR diagnostic:ti,ab OR sensitivity:ti,ab OR specificity:ti,ab OR predictive:ti,ab OR ppv:ti,ab OR npv:ti,ab OR 'likelihood ratio*':ti,ab OR true:ti,ab OR false:ti,ab OR yield:ti,ab OR identify*:ti,ab OR identificat*:ti,ab	5,525,126
16	14 OR 15	5,636,179
17	([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [note]/lim)	
18	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,083,777
Combined sets		
19	(3 AND 6 AND 12 AND 13 AND 16) NOT (17 OR 18)	363

Medline via OvidSP 6 December 2016 **Title: NR Epilepsi – akut EEG vs. subakut EEG vid första anfallet (rad A2.1)**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	24826
2	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or ("tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF	99497

Medline via OvidSP 6 December 2016 **Title: NR Epilepsi – akut EEG vs. subakut EEG vid första anfallet (rad A2.1)**		
	or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	
3	1 OR 2	106570
Index text: Electroencephalography		
4	exp Electroencephalography/	144727
5	(EEG or electroencephalogra* or "electro encephalogra*").ab,kf,ti.	95309
6	4 OR 5	
7	Emergency Service, Hospital/	55205
8	("first seizure*" or "new onset" or "first episode*").ab,ti.	25409
9	(("24 hours" or "24 h") AND (unprovoked or first)).ab,ti.	51411
10	(timing or "time interval*" or "time frame*" or timeframe* or "early electroencephalogra*" or emergency or acute).ti.	541916
11	7-10 (OR)	605760
Limits: language, diagnostic studies, human studies		
12	danish or english or norwegian or swedish	
13	exp False Negative Reactions/	17476
14	exp False Positive Reactions/	27333
15	exp "Sensitivity and Specificity"/	527588
16	(diagnosing or diagnostic or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identificat*).ab,ti.	4899124
17	13-16 (OR)	5083131
18	exp Animals/ NOT exp Humans/	4669486
Combined sets		
19	(3 AND 6 AND 11 AND 12 AND 17) NOT 18	306

Medline via OvidSP 4 May 2018 **Title: NR Epilepsi – akut EEG vs. subakut EEG vid första anfallet (rad A06, fd.A2.1)**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	19595
	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or ("tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	99862
	1 OR 2	105045
Index text: EEG		
	exp Electroencephalography/	142331
	(EEG or electroencephalogra* or "electro encephalogra*").ab,kf,ti.	96471
	4 OR 5	*173459*
	Emergency Service, Hospital/	59214
	("first seizure*" or "new onset" or "first episode*").ab,kf,ti.	25899
	(("24 hours" or "24 h") and (unprovoked or first)).ab,kf,ti.	51018
	(timing or "time interval*" or "time frame*" or timeframe* or "early electroencephalogra*" or emergency or acute).ti.	544592
	7-10 (OR)	*642131*
Limits: language, diagnostic studies, human studies		
	danish or english or norwegian or swedish	
	exp False Negative Reactions/	17085

	exp False Positive Reactions/	26486
	exp "Sensitivity and Specificity"/	523461
	(diagnosing or diagnostic or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identifi-cat*).ab,ti.	488783 4
	13-16 (OR)	506699 4
	exp Animals/ NOT exp Humans/	445250 8
Combined sets		
	(3 AND 6 AND 11 AND 12 AND 17) NOT 18	352

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract
.ab,ti. = Abstract or title
.af.= All fields
Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary
.ti. = Title
/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
* = Focus (if found in front of a MeSH-term)
* or $= Truncation (if found at the end of a free text term)
.mp=text, heading word, subject area node, title

Embase via Elsevier 4 may 2018 **Title: NR Epilepsi – akut EEG vs. subakut EEG vid första anfallet (rad A06, fd. A2.1)**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/dm_di	24,566
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	139,491
	1 OR 2	147,346
Index test: Electroencephalography		
	'electroencephalogram'/exp	112,789
	eeg:ti,ab OR electroencephalogra*:ti,ab OR 'electro enceph-alogra*':ti,ab	127,827
	4 OR 5	*177,545*
	'emergency ward'/exp	110,079
	'emergency health service'/exp	88,230
	(first NEAR/2 seizure*):ab,ti OR (new NEAR/2 onset):ab,ti OR (first NEAR/2 episode*):ab,ti	49,687
	('24 hours':ab,ti OR '24 h':ab,ti) AND (unprovoked:ab,ti OR first:ab,ti)	75,746
	timing:ti OR 'time interval*':ti OR 'time frame*':ti OR timeframe*:ti OR 'early electroencephalogra*':ti OR emergency:ti OR acute:ti	710,495
	7-11 (OR)	*946,016*
Limits: language, diagnostic studies		

	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'sensitivity and specificity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'diagnostic error'/exp	495,076
	diagnosing:ti,ab OR 'diagnostic yield':ti,ab OR 'diagnostic utility':ti,ab OR detect*:ti,ab OR accuracy*:ti,ab OR interreader:ti,ab OR diagnostic:ti,ab OR sensitivity:ti,ab OR specificity:ti,ab OR predictive:ti,ab OR ppv:ti,ab OR npv:ti,ab OR 'likelihood ratio*':ti,ab OR true:ti,ab OR false:ti,ab OR yield:ti,ab OR identify*:ti,ab OR identificat*:ti,ab	6,158,772
	14 OR 15	*6,284,875*
	([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [note]/lim)	5,068,774
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,455,866
Combined sets		
	(3 AND 6 AND 12 AND 13 AND 16) NOT (17 OR 18)	**475**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley 4 May 2018 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: NR Epilepsi – akut EEG vs. subakut EEG vid första anfallet (rad A06, fd. A2.1)**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsi		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	280
	epileptic* or epileps* or seizure* or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus":ti,ab,kw	8302
	1 OR 2	8304
Index test: akut EEG		
	MeSH descriptor: [Electroencephalography] explode all trees	4684
	EEG or electroencephalogra* or electro next encephalogra*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8263
	4 OR 5	8380
	MeSH descriptor: [Emergency Service, Hospital] explode all trees	2472
	first next seizure* or "new onset" or first next episode*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3313
	("24 hours" or "24 h") and (unprovoked or first):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11267
	timing or time next interval* or time next frame* or timeframe* or early next electroencephalogra* or emergency or acute:ti (Word variations have been searched)	66814
	7-10 (OR)	80930
Combined sets		
	3 AND 6 AND 11	**CDSR/2**

		DARE/0 Central/ 110 HTA/0

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author
[MAJR] = MeSH Major Topic
[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
[TI] = Title
[TIAB] = Title or abstract
[TW] = Text Word
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. Lancet 1998;352:1007-11.
2. Sofat P, Teter B, Kavak KS, Gupta R, Li P. Time interval providing highest yield for initial EEG in patients with new onset seizures. Epilepsy Res 2016;127:229-232.
3. Hamiwka LD, Singh N, Niosi J, Wirrell EC. Diagnostic inaccuracy in children referred with "first seizure": role for a first seizure clinic. Epilepsia 2007;48:1062-6.

Rad: A07
Tillstånd: Misstänkt epilepsi, utan strukturell förändring, vuxna
Åtgärd: EEG med sömndeprivering

Rekommendation

Bör erbjudas	**Kan erbjudas**	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda undersökning med EEG med sömndeprivering till vuxna med misstänkt epilepsi utan strukturell förändring.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden kan ge ökad förutsättning för att ställa korrekt epilepsidiagnos. Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att åtgärden i högre grad upptäcker epileptiform aktivitet jämfört med EEG enligt standard. Det är kostnadsbesparande att inleda med standard-EEG om andelen patienter som därefter genomgår EEG med sömndeprivering inte överstiger 16–43 procent (andel beroende på klinik).

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Misstänkt epilepsi innebär antingen att en person har haft ett oprovocerat epileptiskt anfall, eller att hen har haft ett eller återkommande oprovocerade misstänkt epileptiska anfall. Vid utredning av misstänkt epilepsi kan EEG (elektroencefalografi) vara till hjälp vid diagnostik. Vid EEG registreras hjärnbarkens elektriska aktivitet med hjälp av elektrodplattor som klistrats fast på huvudet. Vid EEG-undersökningen letar man efter epileptiska urladdningar på EEG. Epileptiska urladdningar ses inte alltid vid en rutinundersökning, även om personen har epilepsi.

Sömnbrist provocerar ofta fram epileptiska urladdningar och till och med epileptiska anfall. Därför kan sömndepriverat EEG med förkortad nattsömn inför EEG-undersökningen vara av värde för att upptäcka epileptiform aktivitet vid EEG-undersökningen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos personer med misstänkt epilepsi ger EEG med sömndeprivering, jämfört med enbart standard-EEG

- påvisas epileptiform aktivitet påvisas i en större andel undersökningar än vid EEG utan sömndeprivering; underlaget medger ingen precisering (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

EEG-registrering efter sömndeprivering påvisar i större utsträckning epileptiform aktivitet jämfört med standard-EEG med sedvanliga provokationer (hyperventilation och fotostimulering) vilket framgår i fem [1-5] av de sju inkluderade studierna. I två av studierna kan man inte påvisa någon statistisk signifikant skillnad [6, 7], möjligen beror detta på att en stor andel av patienterna somnade spontant vid standard-EEG-registreringen [7]. Att man vid misstanke om epilepsi gör den första diagnostiska EEG-registreringen med sömndeprivering skulle kunna innebära ett besparande av de diagnostiska EEG-laboratoriernas resurser (se avsnitt om hälsoekonomi nedan) och möjligen förkorta utredningstiden (utredningstid har dock inte undersökts i den aktuella frågeställningen). Utfallsmåttet för den aktuella frågeställningen har varit påvisad epileptiform aktivitet medan studierna däremot inte analyserat prediktion av epilepsi eller återfall i epileptiska anfall (se nedan).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Sömndeprivering innebär att patienten uppmanas förkorta nattsömnen med upp till 50 procent natten före inplanerad EEG-registrering vilket kan innebära en viss olägenhet för patienten. Sömndeprivering kan också vara anfallsprovocerande för vissa patienter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår sju studier, varav en är en randomiserad kontrollerad studie [6] och sex är prospektiva studier [1-5, 7]. I tre av de prospektiva studierna genomgick samtliga patienter både standard-EEG och sömndepriverat EEG [2, 3, 7]. I de resterande tre prospektiva studierna gjordes initialt ett standard-EEG och om detta var normalt, det vill säga inte påvisade någon epileptiform aktivitet, eller om EEG-fyndet var inkonklusivt så gick man vidare med ett sömndepriverat EEG [1, 4, 5]. Slutsatserna baseras på 1 032 personer som genomgått EEG-registrering för påvisande av epileptiform aktivitet.

Interventionsgruppen var sömndepriverad före EEG. Graden av sömndeprivering (minskad nattsömn) var beroende på patientens ålder. Kontrollgruppen fick EEG enligt standard. Båda grupperna provocerades med hyperventilering och fotostimulering.

Saknas någon information i studierna?

Flertalet studier saknar uppföljning [1-3, 6, 7] eller redovisar inte uppföljningen separat för interventions- och kontrollgruppen [4]. Uppföljning innebar att man fortsatt följa patienten för att notera om patienten drabbats av anfallsrecidiv. Ingen sensitivitet eller specificitet kan således beräknas och ingen metaanalys utföras.

Hälsoekonomisk bedömning

SBU:s (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) kostnadsanalys visar att merkostnaden för EEG med sömndeprivering jämfört med EEG enligt standard är 300–1 400 kronor beroende på klinik.

Den visar också att det är kostnadsbesparande att inleda med standard-EEG om andelen patienter som därefter genomgår EEG med sömndeprivering inte överstiger 16–43 procent (andel beroende på klinik). Detta utifrån ett antagande att man inte genomför något ytterligare EEG efter att ett EEG med sömndeprivering genomförts. Inkluderar man kostnaden för patientens och eventuell vårdnadshavares tid och transporten till och från kliniken minskar denna andel.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes december 2016, november 2017 och juni 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av diagnostik av misstänkt epilepsi	1 198
Abstracts som bedömdes relevanta för *hela* diagnostikområdet av misstänkt epilepsi utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå	16
RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget för sömn-EEG vid misstänkt epilepsi	7

Tabellering av inkluderade studier

Authors, Year, Country	Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
DeRoos, 2009, USA	RCT	198 patients (5 months to 18 years old) with ≥1 epileptic seizure or suspicious but diagnostically uncertain events.	Sleep depr EEG n=99	Standard EEG n=99	Epileptiform activity Sleep depr n=37 (37%) Standard n=28 (28%) Difference 9%	
van Donselaar, 1992, Netherlands	NRS	157 patients (≥15 years old) with a clinically presumed idiopathic first seizure.	Standard EEG n= 157 Sleep depr EEG n=134 Patients who did not show the epileptiform activity in standard EEG got sleep deprivation		Epileptiform activity Standard n=19 (12%) Sleep depr n=19 (14%)	11 patients with epileptiform activity in standard EEG also got sleep-deprived EEG, from. 10 Showed epileptiform activity

King, 1998, Australia	NRS	300 patients (≥5 years old) with unexplained seizures.	Standard EEG n= 300 Sleep depr EEG n=158 Patients with no epileptiform activity in standard EEG got sleep deprivation		Epileptiform activity Standard n=129 (43%) Sleep depr n=19 (35%)	
Leach, 2006, UK	NRS	85 patients (>35 years old) with possible new epilepsy.	Sleep depr EEG n=85 All patients got standard and sleep deprived EEG	Standard EEG n=85 All patients got standard and sleep deprived EEG	Epileptiform activity Sleep depr n=44 (52%) Standard n=22 (26%) Difference 25%	
Rowan, 1982, Netherlands	NRS	43 patients (5 to 55 years old) with doubt on diagnosis of epilepsy, or uncertainty on type of epilepsy	Sleep depr EEG n=43 41 patients got standard and sleep deprived EEG	Standard EEG n=41 41 patients got standard and sleep deprived EEG	Epileptiform activity Sleep depr n=25 (58%) Standard n=8 (20%) Difference 17%	
Sadleir, 2010, Australia	NRS	92 children (2 to 16 years old) with new-onset seizures.	Sleep depr EEG n=92 All patients got standard and sleep deprived EEG	Standard EEG n=92 All patients got standard and sleep deprived EEG	Epileptiform activity Sleep depr n=56 (61%) Standard n=52 (57%) Difference 4%	

Schreiner, 2003, Canada	NRS	157 patients (≥16 years old) with a first unprovoked seizure. Follow up 3-88 months.	Standard EEG n=157 Sleep depr EEG n=60 Patients with normal or inconclusive standard EEG got sleep deprivation		Epileptiform activity: Standard n=42 (27%) Sleep depr n=17 (28%)	

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Refe-renser	Andel epileptiform aktivitet per grupp	Absolut skillnad* (intervention– kontroll)	Relativ skillnad* (intervention / kontroll)	Evidens-styrka
Påvisad epilepti-form aktivitet	DeRoos et al., 2009	Intervention sömn EEG: 37/99=0,37 Kontroll standard EEG: 28/99=0,28	0,09 (KI 95 %, -0,04 till 0,22)	1,32 (KI 95%, 0,88 till 1,98)	
Påvisad epilepti-form aktivitet	Leach et al., 2006	Intervention sömn EEG: 44/85=0,52 Kontroll standard EEG: 22/85=0,26	Ej lämpligt	Ej lämpligt	
Påvisad epilepti-form aktivitet	Rowan et al., 1982	Intervention sömn EEG: 25/43=0,58 Kontroll standard EEG: 8/41=0,20	Ej lämpligt	Ej lämpligt	
Påvisad epilepti-form aktivitet	Sadleir & Schef-fer, 2010	Intervention sömn EEG: 56/92=0,14 Kontroll standard: 52/92=0,12	Ej lämpligt	Ej lämpligt	
Påvisad epilepti-form aktivitet	van Donse-laar et al., 1992	Intervention sömn EEG efter neg standard EEG: 19/134=0,14 Kontroll standard EEG: 19/157=0,12	Ej lämpligt	Ej lämpligt	
Påvisad epilepti-form aktivitet	King et al., 1998	Intervention sömn EEG efter neg standard EEG: 55/158=0,35 Kontroll standard EEG: 129/300=0,43	Ej lämpligt	Ej lämpligt	
Påvisad epilepti-form aktivitet	Schrei-ner & Pohl-mann-Eden, 2003	Intervention sömn EEG efter neg standard EEG: 17/60=0,28 Kontroll standard EEG: 42/157=0,27	Ej lämpligt	Ej lämpligt	

Påvisad epilepti-form aktivitet	Samlad be-döm-ning				Måttlig1 +++

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 5 December 2016 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	301
2	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" OR infantil* next spasm*:ti,ab,kw	7608
3	1 OR 2	7609
Index test: EEG with sleep deprivation		
4	MeSH descriptor: [Sleep] this term only	3124
5	MeSH descriptor: [Sleep Deprivation] explode all trees	512
6	MeSH descriptor: [Wakefulness] explode all trees	859
7	sleep near/2 depriv* or "sleep EEG" or sleep near/2 electroencephalogra* or sleep near/2 provocat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1387
8	4-7 (OR)	4681
Combined sets		
9	3 AND 8	CDSR/2 DARE/1 Central/ 75 HTA/0

Embase via Elsevier 5 December 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/dm_di	23,260
2	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure*:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	129,594
3	1 OR 2	137,000
Index test: EEG with sleep deprivation		
4	'sleep deprivation'/exp	12,621
5	'rem sleep deprivation'/exp	846
6	'sleep'/exp	189,265
7	'wakefulness'/exp	24,030
8	(sleep NEAR/2 depriv*):ab,ti OR 'sleep eeg':ab,ti OR (sleep NEAR/2 electroencephalogra*):ab,ti OR (sleep NEAR/2 provocat*):ab,ti	12,932
9	4-8 (OR)	204,498
Limits: language, publication type, human studies		
10	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
11	([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [note]/lim)	
12	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,083,104
Combined sets		
13	(3 AND 9 AND 10) NOT (11 OR 12)	841

Medline via OvidSP 2 December 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	24826
2	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or (convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	116545
3	1 OR 2	122950
Index test: EEG with sleep deprivation		
4	exp Sleep Deprivation/	9108
5	Sleep/	46957
6	exp Wakefulness/	17132
7	("sleep depriv*" or "sleep EEG" or "sleep electroencephalogra*" or "sleep provocat*").ab,kf,ti.	9361
8	4 -7 (OR)	64912
Limits: language, diagnostic studies		
9	danish or english or norwegian or swedish	
10	exp False Negative Reactions/	17476
11	exp False Positive Reactions/	27333
12	exp "Sensitivity and Specificity"/	527588
13	(diagnosing or diagnostic or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identificat*).ab,ti.	4893136
14	10 -13 (OR)	5077143
Combined sets		
15	3 AND 8 AND 9 AND 14	390

Cochrane Library via Wiley 20 November 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: Epilepsy – EEG with sleep deprivation**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	310
	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" OR infantile* next spasm*:ti,ab,kw	8595
	1 OR 2	8595
Index test: Sleep-EEG		
	MeSH descriptor: [Sleep] this term only	3339
	MeSH descriptor: [Sleep Deprivation] explode all trees	550
	MeSH descriptor: [Wakefulness] explode all trees	899
	sleep near/2 depriv* or "sleep EEG" or sleep near/2 electroencephalogra* or sleep near/2 provocat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1486
	4-7 (OR)	*4995*
Combined sets		
	3 AND 8	**CDSR/2** **DARE/1** **Central/**

		81 **HTA/0**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 20 November 2017 **Title: Epilepsy – EEG with sleep deprivation**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/dm_di	24,184
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure*:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	136,013
	1 OR 2	143,743
Index test: Sleep-EEG		
	'sleep deprivation'/exp	13,505
	'rem sleep deprivation'/exp	897
	'sleep'/exp	201,475
	'wakefulness'/exp	26,309
	(sleep NEAR/2 depriv*):ab,ti OR 'sleep eeg':ab,ti OR (sleep NEAR/2 electroencephalogra*):ab,ti OR (sleep NEAR/2 provocat*):ab,ti	13,663
	4-8 (OR)	*218,601*
Limits: language, publication type, studies of diagnostic tests, human studies		
	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'sensitivity and specificity'/exp OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp	518,993
	diagnosing:ab,ti OR detect*:ab,ti OR accuracy*:ab,ti OR interreader:ab,ti OR diagnostic:ab,ti OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR predictive:ab,ti OR ppv:ab,ti OR npv:ab,ti OR 'likelihood ratio*':ab,ti OR true:ab,ti OR false:ab,ti OR yield:ab,ti OR identify*:ab,ti OR identificat*:ab,ti	5,945,935
	11 OR 12	*6,091,746*
	([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [note]/lim)	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,337,114
Combined sets		
	(3 AND 9 AND 10 AND 13) NOT (14 OR 15)	937

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 20 November 2017 **Title: Epilepsy – EEG with sleep deprivation**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	25742
	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or (convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	121257
	1 OR 2	127891
Index test: Sleep-EEG		
	exp Sleep Deprivation/	9108
	Sleep/	48609
	exp Wakefulness/	17220
	("sleep depriv*" or "sleep EEG" or "sleep electroencephalogra*" or "sleep provocat*").ab,kf,ti.	9573
	4 -7 (OR)	*66793*
Limits: language, studies of diagnostic tests		
	danish or english or norwegian or swedish	
	exp False Negative Reactions/	18313
	exp False Positive Reactions/	28295
	exp "Sensitivity and Specificity"/	*559249*
	(diagnosing or diagnostic or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identificat*).ab,ti.	5121601
	10 -13 (OR)	*5313890*
Combined sets		
	3 AND 8 AND 9 AND 14	434

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract
.ab,ti. = Abstract or title
.af.= All fields
Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary
.ti. = Title
/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
* = Focus (if found in front of a MeSH-term)
* or $= Truncation (if found at the end of a free text term)
.mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 26 June 2018 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: NR Epilepsi – EEG med sömndeprivering (rad A2.2)**	**Items found**
Search terms	
Population: Epilepsy	

	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	280
	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" OR infantile* next spasm*:ti,ab,kw	9452
	1 OR 2	9462
Index test: EEG med sömndeprivering		
	MeSH descriptor: [Sleep] this term only	3501
	MeSH descriptor: [Sleep Deprivation] explode all trees	637
	MeSH descriptor: [Wakefulness] explode all trees	923
	sleep near/2 depriv* or "sleep EEG" or sleep near/2 electroencephalogra* or sleep near/2 provocat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1701
	4-7 (OR)	5369
Combined sets		
	3 AND 8	**CDSR/2 DARE/1 Central/ 85 HTA/0**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author
[MAJR] = MeSH Major Topic
[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
[TI] = Title
[TIAB] = Title or abstract
[TW] = Text Word
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 26 June 2018 **Title: NR Epilepsi – EEG med sömndeprivering (rad A2.2)**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/dm_di	24,717
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure*:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	140,429
	1 OR 2	148,332
Index test: Sleep-EEG		
	'sleep deprivation'/exp	14,151
	'rem sleep deprivation'/exp	918
	'sleep'/exp	210,190

	'wakefulness'/exp	27,931
	(sleep NEAR/2 depriv*):ab,ti OR 'sleep eeg':ab,ti OR (sleep NEAR/2 electro-encephalogra*):ab,ti OR (sleep NEAR/2 provocat*):ab,ti	14,219
	4-8 (OR)	*228,585*
Limits: language, publication type, studies of diagnostic tests, human studies		
	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'sensitivity and specificity'/exp OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp	546,291
	diagnosing:ab,ti OR detect*:ab,ti OR accuracy*:ab,ti OR interreader:ab,ti OR diagnostic:ab,ti OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR predictive:ab,ti OR ppv:ab,ti OR npv:ab,ti OR 'likelihood ratio*':ab,ti OR true:ab,ti OR false:ab,ti OR yield:ab,ti OR identify*:ab,ti OR identificat*:ab,ti	6,211,964
	11 OR 12	6,361,922
	([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [note]/lim)	5,130,746
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,491,644
Combined sets		
	(3 AND 9 AND 10 AND 13) NOT (14 OR 15)	990

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 26 June 2018 **Title: NR Epilepsi – EEG med sömndeprivering (rad A2.2)**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	19634
	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or (convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	117660
	1 OR 2	122599
Index test: Sleep-EEG		
	exp Sleep Deprivation/	8760
	Sleep/	46910
	exp Wakefulness/	16472
	("sleep depriv*" or "sleep EEG" or "sleep electroencephalogra*" or "sleep provocat*").ab,kf,ti.	9308
	4 -7 (OR)	64444
Limits: language, studies of diagnostic tests		
	danish or english or norwegian or swedish	
	exp False Negative Reactions/	17114
	exp False Positive Reactions/	26549

	exp "Sensitivity and Specificity"/	526599
	(diagnosing or diagnostic or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identificat*).ab,ti.	4916599
	10 -13 (OR)	5096769
Combined sets		
	3 AND 8 AND 9 AND 14	403

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract
.ab,ti. = Abstract or title
.af.= All fields
Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary
.ti. = Title
/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
* = Focus (if found in front of a MeSH-term)
* or $= Truncation (if found at the end of a free text term)
.mp=text, heading word, subject area node, title

Referenser

1. King, MA, Newton, MR, Jackson, GD, Fitt, GJ, Mitchell, LA, Silvapulle, MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. Lancet. 1998; 352(9133):1007-11.
2. Leach, JP, Stephen, LJ, Salveta, C, Brodie, MJ. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006; 77(9):1040-2.
3. Rowan, AJ, Veldhuisen, RJ, Nagelkerke, NJ. Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as diagnostic aids in epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1982; 54(4):357-64.
4. Schreiner, A, Pohlmann-Eden, B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. Clin Electroencephalogr. 2003; 34(3):140-4.
5. van Donselaar, CA, Schimsheimer, RJ, Geerts, AT, Declerck, AC. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. Arch Neurol. 1992; 49(3):231-7.
6. DeRoos, S, Chillag, K, Keeler, M, Gilbert, D. Effects of sleep deprivation on the pediatric electroencephalogram. Pediatrics; 2009. s. 703-8.
7. Sadleir, LG, Scheffer, IE. Optimizing electroencephalographic studies for epilepsy diagnosis in children with new-onset seizures. Arch Neurol. 2010; 67(11):1345-9.

Rad: A08
Tillstånd: Misstänkt epilepsi, barn och ungdomar
Åtgärd: EEG med sömndeprivering

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda undersökning med EEG med sömndeprivering till barn och ungdomar med misstänkt epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden kan ge ökad förutsättning för att ställa korrekt epilepsidiagnos. Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att åtgärden i högre grad upptäcker epileptiform aktivitet jämfört med standard-EEG.
Kommentar: I studierna som det vetenskapliga underlaget är baserat på har EEG med sömndeprivering använts. Idag används sömninducering med melatonin på vissa kliniker. Det finns klinisk erfarenhet av sömn-EEG.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Misstänkt epilepsi innebär antingen att en person har haft ett oprovocerat epileptiskt anfall, eller att hen har haft ett eller återkommande oprovocerade misstänkt epileptiska anfall.

Vid utredning av misstänkt epilepsi kan EEG (elektroencefalografi) vara till hjälp vid diagnostik. Vid EEG registreras hjärnbarkens elektriska aktivitet med hjälp av elektrodplattor som klistrats fast på huvudet. Vid EEG-undersökningen letar man efter epileptiska urladdningar på EEG. Epileptiska urladdningar ses inte alltid vid en rutinundersökning, även om personen har epilepsi.

Sömnbrist provocerar ofta fram epileptiska urladdningar och till och med epileptiska anfall. Därför kan sömndepriverat EEG med förkortad nattsömn inför EEG-undersökningen vara av värde för att upptäcka epileptiform aktivitet vid EEG-undersökningen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Hos personer med misstänkt epilepsi ger EEG med sömndeprivering, jämfört med enbart standard-EEG

- påvisad epileptiform aktivitet i en större andel undersökningar än vid EEG utan sömndeprivering; underlaget medger ingen precisering (måttligt starkt vetenskapligt underlag)

EEG-registrering efter sömndeprivering påvisar i större utsträckning epileptiform aktivitet jämfört med standard-EEG med sedvanliga provokationer (hyperventilation och fotostimulering) vilket framgår i fem [1-5] av de sju inkluderade studierna. I två av studierna kan man inte påvisa någon statistisk signifikant skillnad [6, 7], möjligen beror detta på att en stor andel av patienterna somnade spontant vid standard-EEG-registreringen [7]. Att man vid misstanke om epilepsi gör den första diagnostiska EEG-registreringen med sömndeprivering skulle kunna innebära ett besparande av de diagnostiska EEG-laboratoriernas resurser (se avsnitt om hälsoekonomi nedan) och möjligen förkorta utredningstiden (utredningstid har dock inte undersökts i den aktuella frågeställningen). Utfallsmåttet för den aktuella frågeställningen har varit påvisad epileptiform aktivitet medan studierna däremot inte analyserat prediktion av epilepsi eller återfall i epileptiska anfall (se nedan).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Sömndeprivering innebär att patienten uppmanas förkorta nattsömnen med upp till 50 procent natten före inplanerad EEG-registrering vilket kan innebära en viss olägenhet för patienten. Sömndeprivering kan också vara anfallsprovocerande för vissa patienter.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår sju studier, varav en är en randomiserad kontrollerad studie [6] och sex är prospektiva studier [1-5, 7]. I tre av de prospektiva studierna genomgick samtliga patienter både standard-EEG och sömndepriverat EEG [2, 3, 7]. I de resterande tre prospektiva studierna gjordes initialt ett standard-EEG och om detta var normalt, det vill säga inte påvisade någon epileptiform aktivitet, eller om EEG-fyndet var inkonklusivt så gick man vidare med ett sömndepriverat EEG [1, 4, 5]. Slutsatserna baseras på 1 032 personer som genomgått EEG-registrering för påvisande av epileptiform aktivitet.

Interventionsgruppen var sömndepriverad före EEG. Graden av sömndeprivering (minskad nattsömn) var beroende på patientens ålder. Kontrollgruppen fick EEG enligt standard. Båda grupperna provocerades med hyperventilering och fotostimulering.

Saknas någon information i studierna?

Flertalet studier saknar uppföljning [1-3, 6, 7] eller redovisar inte uppföljningen separat för interventions- och kontrollgruppen [4]. Uppföljning innebar att man fortsatt följa patienten för att notera om patienten drabbats av anfallsrecidiv. Ingen sensitivitet eller specificitet kan således beräknas och ingen metaanalys utföras.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes december 2016, november 2017 och juni 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av diagnostik av misstänkt epilepsi	1 198
Abstracts som bedömdes relevanta för *hela* diagnostikområdet av misstänkt epilepsi utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå	16
RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget för sömn-EEG vid misstänkt epilepsi	7

Tabellering av inkluderade studier

Authors, Year, Country	Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
DeRoos, 2009, USA	RCT	198 patients (5 months to 18 years old) with ≥1 epileptic seizure or suspicious but diagnostically uncertain events.	Sleep depr EEG n=99	Standard EEG n=99	Epileptiform activity Sleep depr n=37 (37%) Standard n=28 (28%) Difference 9%	
van Donselaar, 1992, Netherlands	NRS	157 patients (≥15 years old) with a clinically presumed idiopathic first seizure.	Standard EEG n= 157 Sleep depr EEG n=134 Patients who did not show the epileptiform activity in standard EEG got sleep deprivation		Epileptiform activity Standard n=19 (12%) Sleep depr n=19 (14%)	11 patients with epileptiform activity in standard EEG also got sleep-deprived EEG, from. 10 Showed epileptiform activity

King, 1998, Australia	NRS	300 patients (≥5 years old) with unexplained seizures.	Standard EEG n= 300 Sleep depr EEG n=158 Patients with no epileptiform activity in standard EEG got sleep deprivation		Epileptiform activity Standard n=129 (43%) Sleep depr n=19 (35%)	
Leach, 2006, UK	NRS	85 patients (>35 years old) with possible new epilepsy.	Sleep depr EEG n=85 All patients got standard and sleep deprived EEG	Standard EEG n=85 All patients got standard and sleep deprived EEG	Epileptiform activity Sleep depr n=44 (52%) Standard n=22 (26%) Difference 25%	
Rowan, 1982, Netherlands	NRS	43 patients (5 to 55 years old) with doubt on diagnosis of epilepsy, or uncertainty on type of epilepsy	Sleep depr EEG n=43 41 patients got standard and sleep deprived EEG	Standard EEG n=41 41 patients got standard and sleep deprived EEG	Epileptiform activity Sleep depr n=25 (58%) Standard n=8 (20%) Difference 17%	
Sadleir, 2010, Australia	NRS	92 children (2 to 16 years old) with new-onset seizures.	Sleep depr EEG n=92 All patients got standard and sleep deprived EEG	Standard EEG n=92 All patients got standard and sleep deprived EEG	Epileptiform activity Sleep depr n=56 (61%) Standard n=52 (57%) Difference 4%	

Schreiner, 2003, Canada	NRS	157 patients (≥16 years old) with a first unprovoked seizure. Follow up 3-88 months.	Standard EEG n=157 Sleep depr EEG n=60 Patients with normal or inconclusive standard EEG got sleep deprivation		Epileptiform activity: Standard n=42 (27%) Sleep depr n=17 (28%)	

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Refe-renser	Andel epileptiform aktivitet per grupp	Absolut skillnad* (intervention– kontroll)	Relativ skillnad* (intervention / kontroll)	Evidens-styrka
Påvisad epilepti-form aktivitet	DeRoos et al., 2009	Intervention sömn EEG: 37/99=0,37 Kontroll standard EEG: 28/99=0,28	0,09 (KI 95 %, -0,04 till 0,22)	1,32 (KI 95%, 0,88 till 1,98)	
Påvisad epilepti-form aktivitet	Leach et al., 2006	Intervention sömn EEG: 44/85=0,52 Kontroll standard EEG: 22/85=0,26	Ej lämpligt	Ej lämpligt	
Påvisad epilepti-form aktivitet	Rowan et al., 1982	Intervention sömn EEG: 25/43=0,58 Kontroll standard EEG: 8/41=0,20	Ej lämpligt	Ej lämpligt	
Påvisad epilepti-form aktivitet	Sadleir & Schef-fer, 2010	Intervention sömn EEG: 56/92=0,14 Kontroll standard: 52/92=0,12	Ej lämpligt	Ej lämpligt	
Påvisad epilepti-form aktivitet	van Donse-laar et al., 1992	Intervention sömn EEG efter neg standard EEG: 19/134=0,14 Kontroll standard EEG: 19/157=0,12	Ej lämpligt	Ej lämpligt	
Påvisad epilepti-form aktivitet	King et al., 1998	Intervention sömn EEG efter neg standard EEG: 55/158=0,35 Kontroll standard EEG: 129/300=0,43	Ej lämpligt	Ej lämpligt	
Påvisad epilepti-form aktivitet	Schrei-ner & Pohl-mann-Eden, 2003	Intervention sömn EEG efter neg standard EEG: 17/60=0,28 Kontroll standard EEG: 42/157=0,27	Ej lämpligt	Ej lämpligt	

Påvisad epilepti-form aktivitet	Samlad be-döm-ning				Måttlig1 +++

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 5 December 2016 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	301
2	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" OR infantil* next spasm*:ti,ab,kw	7608
3	1 OR 2	7609
Index test: EEG with sleep deprivation		
4	MeSH descriptor: [Sleep] this term only	3124
5	MeSH descriptor: [Sleep Deprivation] explode all trees	512
6	MeSH descriptor: [Wakefulness] explode all trees	859
7	sleep near/2 depriv* or "sleep EEG" or sleep near/2 electroencephalogra* or sleep near/2 provocat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1387
8	4-7 (OR)	4681
Combined sets		
9	3 AND 8	CDSR/2 DARE/1 Central/ 75 HTA/0

Embase via Elsevier 5 December 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/dm_di	23,260
2	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure*:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	129,594
3	1 OR 2	137,000
Index test: EEG with sleep deprivation		
4	'sleep deprivation'/exp	12,621
5	'rem sleep deprivation'/exp	846
6	'sleep'/exp	189,265
7	'wakefulness'/exp	24,030
8	(sleep NEAR/2 depriv*):ab,ti OR 'sleep eeg':ab,ti OR (sleep NEAR/2 electroencephalogra*):ab,ti OR (sleep NEAR/2 provocat*):ab,ti	12,932
9	4-8 (OR)	204,498
Limits: language, publication type, human studies		
10	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
11	([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [note]/lim)	
12	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,083,104
Combined sets		
13	(3 AND 9 AND 10) NOT (11 OR 12)	841

Medline via OvidSP 2 December 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	24826
2	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or (convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	116545
3	1 OR 2	122950
Index test: EEG with sleep deprivation		
4	exp Sleep Deprivation/	9108
5	Sleep/	46957
6	exp Wakefulness/	17132
7	("sleep depriv*" or "sleep EEG" or "sleep electroencephalogra*" or "sleep provocat*").ab,kf,ti.	9361
8	4 -7 (OR)	64912
Limits: language, diagnostic studies		
9	danish or english or norwegian or swedish	
10	exp False Negative Reactions/	17476
11	exp False Positive Reactions/	27333
12	exp "Sensitivity and Specificity"/	527588
13	(diagnosing or diagnostic or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identificat*).ab,ti.	4893136
14	10 -13 (OR)	5077143
Combined sets		
15	3 AND 8 AND 9 AND 14	390

Cochrane Library via Wiley 20 November 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: Epilepsy – EEG with sleep deprivation**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	310
	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" OR infantile* next spasm*:ti,ab,kw	8595
	1 OR 2	8595
Index test: Sleep-EEG		
	MeSH descriptor: [Sleep] this term only	3339
	MeSH descriptor: [Sleep Deprivation] explode all trees	550
	MeSH descriptor: [Wakefulness] explode all trees	899
	sleep near/2 depriv* or "sleep EEG" or sleep near/2 electroencephalogra* or sleep near/2 provocat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1486
	4-7 (OR)	*4995*
Combined sets		
	3 AND 8	**CDSR/2 DARE/1 Central/**

		81 HTA/0

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 20 November 2017 **Title: Epilepsy – EEG with sleep deprivation**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/dm_di	24,184
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure*:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	136,013
	1 OR 2	143,743
Index test: Sleep-EEG		
	'sleep deprivation'/exp	13,505
	'rem sleep deprivation'/exp	897
	'sleep'/exp	201,475
	'wakefulness'/exp	26,309
	(sleep NEAR/2 depriv*):ab,ti OR 'sleep eeg':ab,ti OR (sleep NEAR/2 electroencephalogra*):ab,ti OR (sleep NEAR/2 provocat*):ab,ti	13,663
	4-8 (OR)	*218,601*
Limits: language, publication type, studies of diagnostic tests, human studies		
	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'sensitivity and specificity'/exp OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp	518,993
	diagnosing:ab,ti OR detect*:ab,ti OR accuracy*:ab,ti OR interreader:ab,ti OR diagnostic:ab,ti OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR predictive:ab,ti OR ppv:ab,ti OR npv:ab,ti OR 'likelihood ratio*':ab,ti OR true:ab,ti OR false:ab,ti OR yield:ab,ti OR identify*:ab,ti OR identificat*:ab,ti	5,945,935
	11 OR 12	*6,091,746*
	([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [note]/lim)	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,337,114
Combined sets		
	(3 AND 9 AND 10 AND 13) NOT (14 OR 15)	937

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 20 November 2017 **Title: Epilepsy – EEG with sleep deprivation**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	25742
	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or (convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	121257
	1 OR 2	127891
Index test: Sleep-EEG		
	exp Sleep Deprivation/	9108
	Sleep/	48609
	exp Wakefulness/	17220
	("sleep depriv*" or "sleep EEG" or "sleep electroencephalogra*" or "sleep provocat*").ab,kf,ti.	9573
	4 -7 (OR)	*66793*
Limits: language, studies of diagnostic tests		
	danish or english or norwegian or swedish	
	exp False Negative Reactions/	18313
	exp False Positive Reactions/	28295
	exp "Sensitivity and Specificity"/	*559249*
	(diagnosing or diagnostic or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identificat*).ab,ti.	5121601
	10 -13 (OR)	*5313890*
Combined sets		
	3 AND 8 AND 9 AND 14	434

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract
.ab,ti. = Abstract or title
.af.= All fields
Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary
.ti. = Title
/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
* = Focus (if found in front of a MeSH-term)
* or $= Truncation (if found at the end of a free text term)
.mp=text, heading word, subject area node, title

Cochrane Library via Wiley 26 June 2018 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: NR Epilepsi – EEG med sömndeprivering (rad A2.2)**	**Items found**
Search terms	
Population: Epilepsy	

	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	280
	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" OR infantile* next spasm*:ti,ab,kw	9452
	1 OR 2	9462
Index test: EEG med sömndeprivering		
	MeSH descriptor: [Sleep] this term only	3501
	MeSH descriptor: [Sleep Deprivation] explode all trees	637
	MeSH descriptor: [Wakefulness] explode all trees	923
	sleep near/2 depriv* or "sleep EEG" or sleep near/2 electroencephalogra* or sleep near/2 provocat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1701
	4-7 (OR)	5369
Combined sets		
	3 AND 8	**CDSR/2 DARE/1 Central/ 85 HTA/0**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author
[MAJR] = MeSH Major Topic
[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
[TI] = Title
[TIAB] = Title or abstract
[TW] = Text Word
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 26 June 2018 **Title: NR Epilepsi – EEG med sömndeprivering (rad A2.2)**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/dm_di	24,717
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure*:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	140,429
	1 OR 2	148,332
Index test: Sleep-EEG		
	'sleep deprivation'/exp	14,151
	'rem sleep deprivation'/exp	918
	'sleep'/exp	210,190

	'wakefulness'/exp	27,931
	(sleep NEAR/2 depriv*):ab,ti OR 'sleep eeg':ab,ti OR (sleep NEAR/2 electro-encephalogra*):ab,ti OR (sleep NEAR/2 provocat*):ab,ti	14,219
	4-8 (OR)	*228,585*
Limits: language, publication type, studies of diagnostic tests, human studies		
	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'sensitivity and specificity'/exp OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp	546,291
	diagnosing:ab,ti OR detect*:ab,ti OR accuracy*:ab,ti OR interreader:ab,ti OR diagnostic:ab,ti OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR predictive:ab,ti OR ppv:ab,ti OR npv:ab,ti OR 'likelihood ratio*':ab,ti OR true:ab,ti OR false:ab,ti OR yield:ab,ti OR identify*:ab,ti OR identificat*:ab,ti	6,211,964
	11 OR 12	6,361,922
	([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [note]/lim)	5,130,746
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,491,644
Combined sets		
	(3 AND 9 AND 10 AND 13) NOT (14 OR 15)	990

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Medline via OvidSP 26 June 2018 **Title: NR Epilepsi – EEG med sömndeprivering (rad A2.2)**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	19634
	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or (convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	117660
	1 OR 2	122599
Index test: Sleep-EEG		
	exp Sleep Deprivation/	8760
	Sleep/	46910
	exp Wakefulness/	16472
	("sleep depriv*" or "sleep EEG" or "sleep electroencephalogra*" or "sleep provocat*").ab,kf,ti.	9308
	4 -7 (OR)	64444
Limits: language, studies of diagnostic tests		
	danish or english or norwegian or swedish	
	exp False Negative Reactions/	17114
	exp False Positive Reactions/	26549

	exp "Sensitivity and Specificity"/	526599
	(diagnosing or diagnostic or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identificat*).ab,ti.	4916599
	10 -13 (OR)	5096769
Combined sets		
	3 AND 8 AND 9 AND 14	403

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract
.ab,ti. = Abstract or title
.af.= All fields
Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary
.ti. = Title
/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
* = Focus (if found in front of a MeSH-term)
* or $= Truncation (if found at the end of a free text term)
.mp=text, heading word, subject area node, title

Referenser

1. King, MA, Newton, MR, Jackson, GD, Fitt, GJ, Mitchell, LA, Silvapulle, MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. Lancet. 1998; 352(9133):1007-11.
2. Leach, JP, Stephen, LJ, Salveta, C, Brodie, MJ. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006; 77(9):1040-2.
3. Rowan, AJ, Veldhuisen, RJ, Nagelkerke, NJ. Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as diagnostic aids in epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1982; 54(4):357-64.
4. Schreiner, A, Pohlmann-Eden, B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. Clin Electroencephalogr. 2003; 34(3):140-4.
5. van Donselaar, CA, Schimsheimer, RJ, Geerts, AT, Declerck, AC. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. Arch Neurol. 1992; 49(3):231-7.
6. DeRoos, S, Chillag, K, Keeler, M, Gilbert, D. Effects of sleep deprivation on the pediatric electroencephalogram. Pediatrics; 2009. s. 703-8.
7. Sadleir, LG, Scheffer, IE. Optimizing electroencephalographic studies for epilepsy diagnosis in children with new-onset seizures. Arch Neurol. 2010; 67(11):1345-9.

Behandling och uppföljning vid epilepsi

Rad: B01
Tillstånd: Ett oprovocerat epileptiskt anfall, vuxna
Åtgärd: Antiepileptiska läkemedel

Rekommendation

Bör erbjudas	**Kan erbjudas**	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 **6** 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda antiepileptiska läkemedel till vuxna efter ett oprovocerat epileptiskt anfall.

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd för att åtgärden minskar anfallsrisk, men innebär fler biverkningar. Viktigt att värdera förhållandet mellan åtgärdens effekt på anfall och risken för biverkningar samt att lyssna på patientens behov.
Kommentar: Det är viktigt att insättning följs upp över tid och omvärderas. Det framtagna vetenskapliga underlaget avser personer som haft ett oprovocerat epileptiskt anfall oavsett ålder, men rekommendationen gäller enbart vuxna. Åtgärden är inte klinisk praxis för barn.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Diagnosen epilepsi kan ställas efter två oprovocerade epileptiska anfall eller ett provocerat epileptiskt anfall där risken för återfall bedöms vara hög.

Beslut om när behandling med antiepileptiska läkemedel ska inledas baseras främst på risken för fortsatta anfall och risken för biverkningar av medicineringen. Eftersom epilepsi är ett heterogent tillstånd varierar risken för fortsatta anfall mellan olika epilepsityper, vilket försvårar bedömningen av anfallsprognosen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Antiepileptisk läkemedelsbehandling efter ett första epileptiskt anfall, jämfört med behandling insatt efter mer än ett anfall, medför

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

Flertalet av de inkluderade studierna har korta uppföljningsperioder. De studierna visar att risken för nya anfall är störst i gruppen som inte insätts på antiepileptisk läkemedelsbehandling efter första anfallet. Få studier har längre uppföljning för värdering av långvarig anfallsfrihet (remission). De studier som finns visar att andelen patienter som når långvarig anfallsfrihet inte påverkas av tidpunkten för insättning av antiepileptisk läkemedelsbehandling, det vill säga om insättningen sker efter första anfallet eller efter ytterligare anfall [1,2]. En del av de patienter som får läkemedelsbehandling får biverkningar.

Värt att notera är att tiden från ett första anfall till randomisering varierar avsevärt i de inkluderade studierna (från 24 timmar till 3 månader). Risken för fortsatta anfall avtar med tiden vilket innebär att studiepopulationer med lång tid till randomisering utgör en grupp med bättre anfallsprognos än studiepopulationer med tidig randomisering.

Dessutom finns i de inkluderande studierna en underrepresentation av stora befolkningsgrupper, såsom barn och äldre personer, något som bör beaktas.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Biverkningar rapporteras oftare i den grupp som fått behandling med antiepileptiska läkemedel efter ett första epileptiskt anfall (måttligt starkt vetenskapligt underlag).

Vilka studier ingår i granskningen?

Sju randomiserade och kontrollerade studier ingår i granskningen [1-7]. Studierna har utförts i Kanada, Indien, Indonesien, Iran, Israel respektive Italien under olika perioder med publicering från 1989 till 2015. Uppföljningsperioderna varierar mellan studierna från 6 till 36 månader. I några studier finns flera olika uppföljningstillfällen. Den vetenskapliga tillförlitligheten är god; några studier har låg risk för bias och några med medelhög risk för bias. Från Marson et al. [2] inkluderades endast patienter som randomiserats efter det första anfallet. Det är en multicenterstudie som genomfördes i flera länder.

Två studier har exkluderats efter granskning i fulltext. Mohammad et al. [8] bedömdes ha hög risk för bias. I en Cochrane-översikt av Leone et al. från 2016 [9] låg fokus på tidig jämfört med sen utsättning, men några av de inkluderade studierna kunde användas som underlag för den aktuella frågeställningen.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda urvalskriterierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes under maj och juni 2016, november 2017 och maj 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling eller diagnostik av tillstånd X	4 894
Abstracts som bedömdes relevanta för *hela* behandlings- eller diagnostikområdet av tillstånd X utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå	10
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget för aktuell frågeställning	7*

*7 studier som redovisats i 8 artiklar

Tabellering av inkluderade studier

Authors, Year Reference Country	Design	Population (tid från första anfall till randomisering)	Intervention	Control	Outcome	Comments
Assarzadegan 2015, Iran [5]	RCT	A first seizure, generalized tonic-clonic, mean age= 35, female= 44%, N=101	Sodium valproate 200mg x 3/day, time to treatment unknown, n1=50	Multivitamins as a placebo, n2=51	Seizure recurrence 0-6 months: AED 0%; Placebo 16%	
Beghi 1993, Italy = Leone 2006 (FIRST) [10]	RCT	First unprovoked generalized tonic-clonic seizure (with or without partial onset), age ≥ 2 years N=419	Carbamazepine, phenobarbital, valproate or phenytoin, physicians target dose, time to treatment ≤ 1 week n1=215,	No treatment until recurrence, delayed treatment, n2=204	Seizure recurrence: see Leone 2006 [1] Adverse events: AED 7%; No AED 0%	
Camfield 1989, Canada [6]	RCT	Children, first afebrile unprovoked partial or generalized tonic-clonic seizure, female=55%, N=31	Carbamazepine 10 to 20 mg/kg/day, time to treatment ≤ 1 month n1=14	No anticonvulsant treatment, n2=17	Seizure recurrence 0-12 months: AED 14%; No AED 53% Adverse events AED 29%; No AED 0%	
Chandra 1992, Indonesia [3]	RCT	Age ≥ 16 years, single partial or generalized unprovoked seizure, N=228	Valproate 1200 mg/day, time to treatment ≤ 2 week n1=113	Placebo, n2=115	Seizure recurrence 9-12 months: AED 4%; Placebo 56% Adverse events AED 9%; No AED 2%	

Authors, Year Reference Country	Design	Population (tid från första anfall till randomisering)	Intervention	Control	Outcome	Comments
Das 2000, India [4]	RCT	A single unprovoked idiopathic generalized seizure, N=76	Antiepileptic drugs, time to treatment unknown, n1=36	No treatment, n2=40	Seizure recurrence 12-24 months: AED 11%; No AED 45%	
Gilad 1996, Israel [7]	RCT	A generalized unprovoked seizure, N=91	Carbamazepine or valproate time to treatment ≤ 24 hours n1=46	No treatment, n2=45	Seizure recurrence 0-12 months: AED 13%; No AED 57% 12-24 months: AED 20%; No AED 57% 24-36 months: AED 22%; No AED 69% Adverse events AED 20%; No AED 0%	
Marson 2005, international [2]	RCT	A single partial or generalised unprovoked seizure, for, with at least one follow-up visit, N=812 (404+408) age ≥ 1 month,	Carbamazepine or valproate, clinician in equipoise, n1=404, 30% ≤ 1 week, 55% ≤ 1 month, 81% ≤ 3 month	No treatment, n2=408	Seizure recurrence 0-24 months: AED 32%; No AED 39% 2 year remission: immediate AED 69%; Deferred AED 61%, at ≈ 3,5 years both groups have approximately the same percentage in remission Adverse events AED 39%; No AED 31%	
Leone 2006, Italy = Beghi 1993 (FIRST) [1]	RCT	See Beghi 1993	See Beghi 1993	See Beghi 1993	Seizure recurrence 0-12 months: AED19%; No AED 22% 2 year remission: Immediate AED 81%; Deferred AED 78%	

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Absolut effekt RD	Relativ effekt RR	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Anfallsförekomst	1 754 (7), [1-7,10]	RD_{REM}=-0.26 95% KI [-0.42, -0.11]	RR_{REM} = 0.31 95% KI [0.16, 0.62]	Måttligt starkt vetenskapligt underlag: ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet: -1	bristande blindning och några studier har ej placebo
Två års remmission	1 231 (2) [1,2]	RD_{REM}= 0.06 95% KI [0.01, 0.11]	RR_{REM}= 1.08 95% KI [0.99, 1.18]	Måttligt starkt vetenskapligt underlag: ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet: -1	Konfidensintervallens gränser ligger inom kliniskt relevanta marginaler: 0,80<RR<1,20
Förekomst av biverkningar	1 577 (5), [2,3,6,7,10]	RD_{REM}=0.09 95% KI [0.05, 0.14]	RR_{REM}=5.58 95% KI [1.28, 24.28]	Måttligt starkt vetenskapligt underlag: ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet: -1	bristande blindning och några studier har ej placebo

RD_{REM} står för riskskillnad

Litteratursökning

PubMed via NLM 26 May 2016 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsi		
1	"Epilepsy"[Mesh]	139215
2	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	171533
3	*1 OR 2*	*198057*
Intervention: Läkemedelsbehandling – förebyggande och akut vid anfall (termer för läkemedelsbehandling)		
4	"Drug Therapy"[Mesh] OR "Epilepsy/drug therapy"[Mesh]	1163673
5	drug therapy[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR drug management[tiab]	71090
Intervention: Läkemedelsbehandling – förebyggande och akut vid anfall (termer för läkemedelsgrupper/typer)		
6	"Anticonvulsants"[Mesh] OR "Anticonvulsants" [Pharmacological Action] [1]	137965
7	((anticonvulsants[tiab] OR anticonvulsives[tiab] OR antiepileptics[tiab] OR anti convulsants[tiab] OR anti convulsives[tiab] OR anti epileptics[tiab])) OR ((anticonvulsive[tiab] OR anticonvulsant[tiab] OR antiepileptic[tiab] OR anti convulsive*[tiab] OR anti convulsant[tiab] OR anti epileptic[tiab]) AND (drug*[tiab] OR treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR agent*[tiab] OR medication[tiab]))	86417
Intervention: Läkemedelsbehandling – förebyggande och akut vid anfall (termer för läkemedel)		
8	"Benzodiazepines"[Mesh] OR "eslicarbazepine acetate" [Supplementary Concept] OR "Immunoglobulins/therapeutic use"[Mesh] OR "Immunomodulation"[Mesh] OR "S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol" [Supplementary Concept] OR "Pyridoxine"[Mesh] OR "Cosyntropin"[Mesh] OR "perampanel" [Supplementary Concept] OR "rufinamide" [Supplementary Concept] OR "Propofol"[Mesh]	438071
9	(carbamazepine[tiab] OR tegretol[tiab] OR carbazepin[tiab] OR epitol[tiab] OR finlepsin[tiab] OR neurotol[tiab] OR amizepine[tiab] OR hydantol[tiab] OR antisacer[tiab] OR dilantin[tiab] OR phenytoin[tiab] OR epanutin[tiab] OR diphenylhydantoin[tiab] OR fenitoin[tiab] OR difenin[tiab] OR dihydan[tiab] OR sodium diphenylhydantoinate[tiab] OR epamin[tiab] OR dipropyl acetate[tiab] OR valproate[tiab] OR valproic acid[tiab] OR ergenyl[tiab] OR convulsofin[tiab] OR depakene[tiab] OR depakine[tiab] OR depakote[tiab] OR vupral[tiab] OR 2-propylpentanoic acid[tiab] OR 2 propylpen-	353371

[1] ("Carbamazepine"[Mesh] OR "Phenytoin"[Mesh] OR "Valproic Acid"[Mesh] OR "Phenobarbital"[Mesh] OR "oxcarbazepine" [Supplementary Concept] OR "lamotrigine" [Supplementary Concept] OR "gabapentin" [Supplementary Concept] OR "topiramate" [Supplementary Concept] OR "etiracetam" [Supplementary Concept] OR "zonisamide" [Supplementary Concept] OR "felbamate" [Supplementary Concept] OR "fosphenytoin" [Supplementary Concept] OR "sulthiame" [Supplementary Concept] OR "Pregabalin"[Mesh] OR "Vigabatrin"[Mesh] OR "lacosamide" [Supplementary Concept] OR "Ethosuximide"[Mesh] OR "stiripentol" [Supplementary Concept] OR "remacemide" [Supplementary Concept] OR "ezogabine" [Supplementary Concept] OR "Diazepam"[Mesh] OR "Thiopental"[Mesh]

PubMed via NLM 26 May 2016 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
	tanoic acid[tiab] OR propylisopropylacetic acid[tiab] OR divalproex[tiab] OR phenobarbitone[tiab] OR phenobarbital[tiab] OR phenylethylbarbituric acid[tiab] OR phenemal[tiab] OR phenylbarbital[tiab] OR hysteps[tiab] OR luminal[tiab] OR gardenal[tiab] OR timox[tiab] OR oxcarbazepine[tiab] OR trileptal[tiab] OR crisomet[tiab] OR lamictal[tiab] OR lamiktal[tiab] OR labileno[tiab] OR convalis[tiab] OR gabapentin[tiab] OR gabapentine[tiab] OR neurontin[tiab] OR topamax[tiab] OR topiramate[tiab] OR epitomax[tiab] OR levetiracetam[tiab] OR etiracetam[tiab] OR keppra[tiab] OR zonegran[tiab] OR zonisamide[tiab] OR felbamate[tiab] OR felbamyl[tiab] OR felbatol[tiab] OR taloxa[tiab] OR midazolam[tiab] OR lorazepam[tiab] OR clonazepam[tiab] OR diazepam[tiab] OR clobazam[tiab] OR cerebyx[tiab] OR prodilantin[tiab] OR fosphenytoin[tiab] OR Sultiam[tiab] OR ospolot[tiab] OR Pregabalin[tiab] OR lyrica[tiab] OR Vigabatrin[tiab] OR sabril[tiab] OR sabrilex[tiab] OR Lacosamide[tiab] OR vimpat[tiab] OR ethosuximide[tiab] OR emeside[tiab] OR suxilep[tiab] OR suksilep[tiab] OR petnidan[tiab] OR pyknolepsinum[tiab] OR zarontin[tiab] OR ethosuccimid[tiab] OR ethylmethylsuccimide[tiab] OR ethymal[tiab] OR eslicarbazepine acetate[tiab] OR aptiom[tiab] OR zebinix[tiab] OR stiripentol[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulatory[tiab] OR immunomodulation*[tiab] OR remacemide[tiab] OR ryridoxine[tiab] OR pyridoxine[tiab] OR pyridoxol[tiab] OR rodex[tiab] OR cortrosyn[tiab] OR cortosyn[tiab] OR ACTH[tiab] OR tetracosactide[tiab] OR tetracosactrin[tiab] OR tetracosapeptide[tiab] OR rufinamide[tiab] OR etigabine[tiab] OR perampanel[tiab] OR thiopentone[tiab] OR thiopentobarbital[tiab] OR penthiobarbital[tiab] OR thiomebumal[tiab] OR nesdonal[tiab] OR pentothal[tiab] OR sodipental[tiab] OR tiobarbital[tiab] OR trapanal[tiab] OR bomathal[tiab] OR thionembutal[tiab] OR disoprofol[tiab] OR 2,6 diisopropylphenol[tiab] OR diprivan[tiab] OR propofol[tiab] OR disoprivan[tiab] OR fresofol[tiab] OR ivofol[tiab] OR recofol[tiab] OR aquafol[tiab])	
10	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	1888446
Combined sets		
11	3 AND 10	62997
Study types: randomised controlled trials (filter: baserat på PubMed Clinical Queries specific/narrow)		
12	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	454390
Limits: Language		
13	Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
14	11 AND 12 AND 13	1799

Embase via Elsevier 17 June 2016 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsi		
1	'epilepsy'/exp/mj	134,673
2	epileptic*:ab,ti OR epileps*:ab,ti OR seizure:ab,ti OR seizures:ab,ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR	237,701

Embase via Elsevier 17 June 2016 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
	janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	
3	*1 OR 2*	*257,093*
Intervention: Läkemedelsbehandling		
4	'anticonvulsive agent'/exp/dd_dt	122,647
5	'anticonvulsant therapy'/exp	7,704
6	'anticonvulsant activity'/exp	7,460
7	'drug therapy'/de	414,545
8	'epilepsy'/exp/dm_dt	45,844
9	'convulsion'/dm_dt	2,595
10	'seizure'/dm_dt	17,738
11	'benzodiazepine derivative'/exp/dd_dt	54,050
12	'immunoglobulin'/exp/dd_dt	41,764
13	'immunomodulation'/exp	61,707
14	'pyridoxine'/exp/dd_dt	7,042
15	'tetracosactide'/exp/dd_dt	442
16	'drug therapy':ab,ti OR pharmacotherapy:ab,ti OR 'pharmacologic therapy':ab,ti OR 'pharmacologic treatment':ab,ti OR 'drug management':ab,ti	83,273
17	anticonvulsants:ab,ti OR anticonvulsives:ab,ti OR antiepileptics:ab,ti OR 'anti convulsants':ab,ti OR 'anti convulsives':ab,ti OR 'anti epileptics':ab,ti	12,198
18	((anticonvulsive OR anticonvulsant OR antiepileptic OR 'anti convulsive' OR 'anti convulsant' OR 'anti epileptic') NEXT/1 (drug* OR treatment OR therapy OR agent* OR medication)):ab,ti	34,804
19	carbamazepine:ab,ti OR tegretol:ab,ti OR carbazepin:ab,ti OR epitol:ab,ti OR finlepsin:ab,ti OR neurotol:ab,ti OR amizepine:ab,ti OR hydantol:ab,ti OR antisacer:ab,ti OR dilantin:ab,ti OR epanutin:ab,ti OR diphenylhydantoin:ab,ti OR fenitoin:ab,ti OR difenin:ab,ti OR dihydan:ab,ti OR 'sodium diphenylhydantoinate':ab,ti OR epamin:ab,ti OR 'dipropyl acetate':ab,ti OR valproate:ab,ti OR 'valproic acid':ab,ti OR ergenyl:ab,ti OR convulsofin:ab,ti OR depakene:ab,ti OR depakine:ab,ti OR depakote:ab,ti OR vupral:ab,ti OR '2-propylpentanoic acid':ab,ti OR '2 propylpentanoic acid':ab,ti OR 'propylisopropylacetic acid':ab,ti OR divalproex:ab,ti OR phenobarbitone:ab,ti OR phenobarbital:ab,ti OR 'phenylethylbarbituric acid':ab,ti OR phenemal:ab,ti OR phenylbarbital:ab,ti OR hysteps:ab,ti OR luminal:ab,ti OR gardenal:ab,ti OR timox:ab,ti OR oxcarbazepine:ab,ti OR trileptal:ab,ti OR crisomet:ab,ti OR lamictal:ab,ti OR lamiktal:ab,ti OR labileno:ab,ti OR convalis:ab,ti OR gabapentin:ab,ti OR gabapentine:ab,ti OR neurontin:ab,ti OR topamax:ab,ti OR topiramate:ab,ti OR epitomax:ab,ti OR levetiracetam:ab,ti OR etiracetam:ab,ti OR keppra:ab,ti OR zonegran:ab,ti OR zonisamide:ab,ti OR felbamate:ab,ti OR felbamyl:ab,ti OR felbatol:ab,ti OR taloxa:ab,ti OR cerebyx:ab,ti OR prodilantin:ab,ti OR fosphenytoin:ab,ti OR sultiam:ab,ti OR ospolot:ab,ti OR pregabalin:ab,ti OR lyrica:ab,ti OR vigabatrin:ab,ti OR sabril:ab,ti OR sabrilex:ab,ti OR lacosamide:ab,ti OR vimpat:ab,ti OR ethosuximide:ab,ti OR emeside:ab,ti OR suxilep:ab,ti OR suksilep:ab,ti OR petnidan:ab,ti OR pyknolepsinum:ab,ti OR zarontin:ab,ti OR ethosuccimid:ab,ti OR ethylmethylsuccimide:ab,ti OR ethymal:ab,ti OR 'eslicarbazepine acetate':ab,ti OR aptiom:ab,ti OR zebinix:ab,ti OR stiripentol:ab,ti OR immunoglobulin*:ab,ti OR immunomodulatory:ab,ti OR im-	445,006

Embase via Elsevier 17 June 2016 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
	munomodulation*:ab,ti OR remacemide:ab,ti OR ryridoxine:ab,ti OR pyridoxine:ab,ti OR pyridoxol:ab,ti OR rodex:ab,ti OR cortrosyn:ab,ti OR cortosyn:ab,ti OR acth:ab,ti OR tetracosactide:ab,ti OR tetracosactrin:ab,ti OR tetracosapeptide:ab,ti OR rufinamide:ab,ti OR etigabine:ab,ti OR perampanel:ab,ti OR ezogabine:ab,ti OR retigabine:ab,ti OR harkoseride:ab,ti OR phenytoin:ab,ti OR diphenin:ab,ti OR hydantoin:ab,ti OR midazolam:ab,ti OR lorazepam:ab,ti OR clonazepam:ab,ti OR diazepam:ab,ti OR clobazam:ab,ti	
20	5-20 (OR)	1,084,337
Combined sets		
21	4 AND 21	86,925
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications)		
22	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,419,380
Limits: Publication Type, Language, Human studies		
23	[article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim	21,651,623
24	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	25,015,270
25	*'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)*	*5,978,089*
26	(21 AND 22 AND 23 AND 24) NOT 25	3,744

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL) **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
	Search terms	Items found
Population: XX		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2449
2	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil next spasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7227
3	1 OR 2	7239
Intervention: XX / Index test: XX		
4	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]	1449
5	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	126818
6	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees	2225
7	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	745
8	MeSH descriptor: [Phenytoin] explode all trees	528
9	MeSH descriptor: [Valproic Acid] explode all trees	733
10	MeSH descriptor: [Phenobarbital] explode all trees	443
11	MeSH descriptor: [Pregabalin] explode all trees	268
12	MeSH descriptor: [Vigabatrin] explode all trees	118
13	MeSH descriptor: [Ethosuximide] explode all trees	11
14	MeSH descriptor: [Diazepam] explode all trees	1877

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL) **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
15	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees	8125
16	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	5046
17	MeSH descriptor: [Immunomodulation] explode all trees	7881
18	MeSH descriptor: [Pyridoxine] explode all trees	323
19	MeSH descriptor: [Cosyntropin] explode all trees	83
20	carbamazepine or tegretol or carbazepin or epitol or finlepsin or neurotol or amizepine or hydantol or antisacer or dilantin or phenytoin or epanutin or diphenylhydantoin or fenitoin or difenin or dihydan or "sodium diphenylhydantoinate" or epamin or "dipropyl acetate" or valproate or "valproic acid" or ergenyl or convulsofin or depakene or depakine or depakote or vupral or "2-propylpentanoic acid" or "2 propylpentanoic acid" or "propylisopropylacetic acid" or divalproex or phenobarbitone or phenobarbital or "phenylethylbarbituric acid" or phenemal or phenylbarbital or hysteps or luminal or gardenal or timox or oxcarbazepine or lamotrigine or trileptal or crisomet or lamictal or lamiktal or labileno or convalis or gabapentin or gabapentine or neurontin or topamax or topiramate or epitomax or levetiracetam or etiracetam or keppra or zonegran or zonisamide or felbamate or felbamyl or felbatol or taloxa or midazolam or lorazepam or clonazepam or diazepam or clobazam or cerebyx or prodilantin or fosphenytoin or Sultiam or ospolot or sulthiame or Pregabalin or lyrica or Vigabatrin or sabril or sabrilex or Lacosamide or vimpat or ethosuximide or emeside or suxilep or suksilep or petnidan or pyknolepsinum or zarontin or ethosuccimid or ethylmethylsuccimide or ethymal or "eslicarbazepine acetate" or aptiom or zebinix or stiripentol or immunoglobulin* or immunomodulatory or immunomodulation* or remacemide or ryridoxine or pyridoxine or pyridoxol or rodex or cortrosyn or ezogabine or cortosyn or ACTH or tetracosactide or tetracosactrin or tetracosapeptide or rufinamide or etigabine or perampanel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33480
21	anticonvulsants or anticonvulsives or antiepileptics or anti next convulsant* or anti next convulsive* or anti next epileptic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2615
22	(anticonvulsive or anticonvulsant or antiepileptic or "anti convulsive" or "anti convulsant" or "anti epileptic") next (drug* or treatment or therapy or agent* or medication):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1951
23	4-22 (OR)	163765
Combined sets		
24	1 AND 2 AND 3	Central/ 3986
Limits		
25	pubmed or embase:an (Word variations have been searched)	670296
26	HS-HANDSRCH (Word variations have been searched)	175020
27	(24 NOT 25) OR (24 AND 26)	Central/ 1305

Cochrane Library via Wiley 28 November 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: Epilepsy – drug therapy**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2611
	convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil next spasm*:ti,ab,kw or epileptic* or epileps* or seizure*:ti (Word variations have been searched)	5274
	1 OR 2	5938
Intervention: Drug therapy AED		
	MeSH descriptor: [Acetazolamide] explode all trees	338
	MeSH descriptor: [Nitrazepam] explode all trees	126
	MeSH descriptor: [Piracetam] explode all trees	353
	MeSH descriptor: [Primidone] explode all trees	45
	"2-Pyrrolidone-N-Acetamide" or acetadiazol or acetazolam or acetazolamide or alodorm or apoacetazolamide or "apo-primidone" or avigilen or axonyl or brivaracetam or briviact or cerebroforte or "cerepar N" or ciclofalina or clobazam or crisomet or cuxabrain or defiltran or desoxyphenobarbital or diacarb or diamox or dinagen or diuramide or dormalon or "dormo-puren" or eatan or edemox or ezogabine or frisium or gabacet or gabitril or geram or glauconox or glaupax or "huma-zolamide" or imadorm or imeson or labileno or lamictal or lamiktal or lamotrigine or liskantin or "memo-puren" or misodine or mizodin or mogadon or mylepsinum or mysoline or nitrazadon or nitrazepam or nitrodiazepam or nootrop or nootropil or nootropyl or normabraïn or novanox or onfi or piracebral or piracetam or piracetrop or pirazetam or potiga or primaclone or primidon or primidone or pyracetam or pyramem or radedorm or remnos or resimatil or retigabine or serenade or sertan or sinapsan or somnite or tiagabine or urbanyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3268
	4-8 (OR)	*3268*
Combined sets		
	3 AND 9	866 **CDSR/23** **DARE/13** **Central/806** **HTA/6**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 27 November 2017 **Title: Epilepsy – drug therapy**	**Items found**

Search terms		
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/mj	142,458
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	158,524
	1 OR 2	194,255
Intervention: Drug therapy AED		
	'acetazolamide'/exp OR 'brivaracetam'/exp OR 'clobazam'/exp OR 'retigabine'/exp OR 'lamotrigine'/exp OR 'nitrazepam'/exp OR 'piracetam'/exp OR 'primidone'/exp OR 'tiagabine'/exp	60,751
	'2-pyrrolidone-n-acetamide' OR acetadiazol OR acetazolam OR acetazolamide OR alodorm OR apoacetazolamide OR 'apo-primidone' OR avigilen OR axonyl OR brivaracetam OR briviact OR cerebroforte OR 'cerepar n' OR ciclofalina OR clobazam OR crisomet OR cuxabrain OR defiltran OR desoxyphenobarbital OR diacarb OR diamox OR dinagen OR diuramide OR dormalon OR 'dormo-puren' OR eatan OR edemox OR ezogabine OR frisium OR gabacet OR gabitril OR geram OR glauconox OR glaupax OR 'huma-zolamide' OR imadorm OR imeson OR labileno OR lamictal OR lamiktal OR lamotrigine OR liskantin OR 'memo-puren' OR misodine OR mizodin OR mogadon OR mylepsinum OR mysoline OR nitrazadon OR nitrazepam OR nitrodiazepam OR nootrop OR nootropil OR nootropyl OR normabrain OR novanox OR onfi OR piracebral OR piracetam OR piracetrop OR pirazetam OR potiga OR primaclone OR primidon OR primidone OR pyracetam OR pyramem OR radedorm OR remnos OR resimatil OR retigabine OR serenade OR sertan OR sinapsan OR somnite OR tiagabine OR urbanyl:ti,ab	63,347
	4 OR 5	*63,347*
Study types: systematic reviews, RCT strategy based on SIGN filter (with modifications)		
	([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	233,623
	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'reviews'/exp	591,903
	(systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab	246,923
	7 OR 8 OR 9	*655,697*
	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,637,956
Limits: language, human studies		
	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,341,288
	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference paper]/lim OR [review]/lim OR [erratum]/lim)	
Combined sets		
	(3 AND 6 AND 10 AND 12 AND 14) NOT 13	***638***
	(3 AND 6 AND 11 AND 12 AND 14) NOT 13	1,178

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author

:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 27 November 2017 **Title: Epilepsy – drug therapy**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	"Epilepsy"[Mesh]	146144
	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	184979
	1 OR 2	211597
Intervention: Drug therapy AED		
	"Acetazolamide"[Mesh] OR "brivaracetam" [Supplementary Concept] OR "clobazam" [Supplementary Concept] OR "ezogabine" [Supplementary Concept] OR "lamotrigine" [Supplementary Concept] OR "Nitrazepam"[Mesh] OR "Piracetam"[Mesh] OR "Primidone"[Mesh] OR "tiagabine" [Supplementary Concept]	15224
	2-Pyrrolidone-N-Acetamide[tiab] OR acetadiazol[tiab] OR acetazolam[tiab] OR acetazolamide[tiab] OR alodorm[tiab] OR apoacetazolamide[tiab] OR apo-primidone[tiab] OR avigilen[tiab] OR axonyl[tiab] OR brivaracetam[tiab] OR briviact[tiab] OR cerebroforte[tiab] OR "cerepar N" OR ciclofalina[tiab] OR clobazam[tiab] OR crisomet[tiab] OR cuxabrain[tiab] OR defiltran[tiab] OR desoxyphenobarbital[tiab] OR diacarb[tiab] OR diamox[tiab] OR dinagen[tiab] OR diuramide[tiab] OR dormalon[tiab] OR dormo-puren[tiab] OR eatan[tiab] OR edemox[tiab] OR ezogabine[tiab] OR frisium[tiab] OR gabacet[tiab] OR gabitril[tiab] OR geram[tiab] OR glauconox [tiab] OR glaupax[tiab] OR huma-zolamide[tiab] OR imadorm[tiab] OR imeson[tiab] OR labileno[tiab] OR lamictal[tiab] OR lamiktal[tiab] OR lamotrigine[tiab] OR liskantin[tiab] OR memopuren[tiab] OR misodine[tiab] OR mizodin[tiab] OR mogadon[tiab] OR mylepsinum[tiab] OR mysoline[tiab] OR nitrazadon[tiab] OR nitrazepam[tiab] OR nitrodiazepam[tiab] OR nootrop[tiab] OR nootropil[tiab] OR nootropyl[tiab] OR normabraïn[tiab] OR novanox[tiab] OR onfi[tiab] OR piracebral[tiab] OR piracetam[tiab] OR piracetrop[tiab] OR pirazetam[tiab] OR potiga[tiab] OR primaclone[tiab] OR primidon[tiab] OR primidone[tiab] OR pyracetam[tiab] OR pyramem[tiab] OR radedorm[tiab] OR remnos[tiab] OR resimatil[tiab] OR retigabine[tiab] OR serenade[tiab] OR sertan[tiab] OR sinapsan[tiab] OR somnite[tiab] OR tiagabine[tiab] OR urbanyl[tiab]	18648
	4 OR 5	*21735*
Study types: systematic reviews (filter: PubMed systematic reviews subset), randomised controlled trials (filter: PubMed clinical queries, therapy, specific/narrow) [2]		
	systematic[sb]	
	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	
Limits: language, human studies		
	Filters: Swedish; Norwegian; English; Danish	
	("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]	
Combined sets		

[2] Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. BMJ 2005;330(7501):1179.

	(3 AND 6 AND 7 AND 9) NOT 10	***238***
	(3 AND 6 AND 8 AND 9) NOT 10	341

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[OT]= Other term
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

PubMed via NLM 18 May 2018 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsi		
	"Epilepsy"[Mesh]	102939
	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	189342
	1 OR 2	205875
Intervention: Läkemedelsbehandling – förebyggande och akut vid anfall (termer för läkemedelsbehandling)		
	"Drug Therapy"[Mesh] OR "Epilepsy/drug therapy"[Mesh]	1260392
	drug therapy[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR drug management[tiab]	77731
Intervention: Läkemedelsbehandling – förebyggande och akut vid anfall (termer för läkemedelsgrupper/typer)		
	"Anticonvulsants"[Mesh] OR "Anticonvulsants" [Pharmacological Action][3]	144268
	((anticonvulsants[tiab] OR anticonvulsives[tiab] OR antiepileptics[tiab] OR anti convulsants[tiab] OR anti convulsives[tiab] OR anti epileptics[tiab])) OR ((anticonvulsive[tiab] OR anticonvulsant[tiab] OR antiepileptic[tiab] OR anti convulsive*[tiab] OR anti convulsant[tiab] OR anti epileptic[tiab]) AND (drug*[tiab] OR treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR agent*[tiab] OR medication[tiab]))	40251
Intervention: Läkemedelsbehandling – förebyggande och akut vid anfall (termer för läkemedel)		
	"Benzodiazepines"[Mesh] OR "eslicarbazepine acetate" [Supplementary Concept] OR "Immunoglobulins/therapeutic use"[Mesh] OR "Immunomodulation"[Mesh] OR "S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol" [Supplementary Concept] OR "Pyridoxine"[Mesh] OR "Cosyntropin"[Mesh] OR "perampanel" [Supplementary Concept] OR "rufinamide" [Supplementary Concept] OR "Propofol"[Mesh]	477360

[3] ("Carbamazepine"[Mesh] OR "Phenytoin"[Mesh] OR "Valproic Acid"[Mesh] OR "Phenobarbital"[Mesh] OR "oxcarbazepine" [Supplementary Concept] OR "lamotrigine" [Supplementary Concept] OR "gabapentin" [Supplementary Concept] OR "topiramate" [Supplementary Concept] OR "etiracetam" [Supplementary Concept] OR "zonisamide" [Supplementary Concept] OR "felbamate" [Supplementary Concept] OR "fosphenytoin" [Supplementary Concept] OR "sulthiame" [Supplementary Concept] OR "Pregabalin"[Mesh] OR "Vigabatrin"[Mesh] OR "lacosamide" [Supplementary Concept] OR "Ethosuximide"[Mesh] OR "stiripentol" [Supplementary Concept] OR "remacemide" [Supplementary Concept] OR "ezogabine" [Supplementary Concept] OR "Diazepam"[Mesh] OR "Thiopental"[Mesh]

	(carbamazepine[tiab] OR tegretol[tiab] OR carbazepin[tiab] OR epitol[tiab] OR finlepsin[tiab] OR neurotol[tiab] OR amizepine[tiab] OR hydantol[tiab] OR antisacer[tiab] OR dilantin[tiab] OR phenytoin[tiab] OR epanutin[tiab] OR diphenylhydantoin[tiab] OR fenitoin[tiab] OR difenin[tiab] OR dihydan[tiab] OR sodium diphenylhydantoinate[tiab] OR epamin[tiab] OR dipropyl acetate[tiab] OR valproate[tiab] OR valproic acid[tiab] OR ergenyl[tiab] OR convulsofin[tiab] OR depakene[tiab] OR depakine[tiab] OR depakote[tiab] OR vupral[tiab] OR 2-propylpentanoic acid[tiab] OR 2 propylpentanoic acid[tiab] OR propylisopropylacetic acid[tiab] OR divalproex[tiab] OR phenobarbitone[tiab] OR phenobarbital[tiab] OR phenylethylbarbituric acid[tiab] OR phenemal[tiab] OR phenylbarbital[tiab] OR hysteps[tiab] OR luminal[tiab] OR gardenal[tiab] OR timox[tiab] OR oxcarbazepine[tiab] OR trileptal[tiab] OR crisomet[tiab] OR lamictal[tiab] OR lamiktal[tiab] OR labileno[tiab] OR convalis[tiab] OR gabapentin[tiab] OR gabapentine[tiab] OR neurontin[tiab] OR topamax[tiab] OR topiramate[tiab] OR epitomax[tiab] OR levetiracetam[tiab] OR etiracetam[tiab] OR keppra[tiab] OR zonegran[tiab] OR zonisamide[tiab] OR felbamate[tiab] OR felbamyl[tiab] OR felbatol[tiab] OR taloxa[tiab] OR midazolam[tiab] OR lorazepam[tiab] OR clonazepam[tiab] OR diazepam[tiab] OR clobazam[tiab] OR cerebyx[tiab] OR prodilantin[tiab] OR fosphenytoin[tiab] OR Sultiam[tiab] OR ospolot[tiab] OR Pregabalin[tiab] OR lyrica[tiab] OR Vigabatrin[tiab] OR sabril[tiab] OR sabrilex[tiab] OR Lacosamide[tiab] OR vimpat[tiab] OR ethosuximide[tiab] OR emeside[tiab] OR suxilep[tiab] OR suksilep[tiab] OR petnidan[tiab] OR pyknolepsinum[tiab] OR zarontin[tiab] OR ethosuccimid[tiab] OR ethylmethylsuccimide[tiab] OR ethymal[tiab] OR eslicarbazepine acetate[tiab] OR aptiom[tiab] OR zebinix[tiab] OR stiripentol[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulatory[tiab] OR immunomodulation*[tiab] OR remacemide[tiab] OR ryridoxine[tiab] OR pyridoxine[tiab] OR pyridoxol[tiab] OR rodex[tiab] OR cortrosyn[tiab] OR cortosyn[tiab] OR ACTH[tiab] OR tetracosactide[tiab] OR tetracosactrin[tiab] OR tetracosapeptide[tiab] OR rufinamide[tiab] OR etigabine[tiab] OR perampanel[tiab] OR thiopentone[tiab] OR thiopentobarbital[tiab] OR penthiobarbital[tiab] OR thiomebumal[tiab] OR nesdonal[tiab] OR pentothal[tiab] OR sodipental[tiab] OR tiobarbital[tiab] OR trapanal[tiab] OR bomathal[tiab] OR thionembutal[tiab] OR disoprofol[tiab] OR 2,6 diisopropylphenol[tiab] OR diprivan[tiab] OR propofol[tiab] OR disoprivan[tiab] OR fresofol[tiab] OR ivofol[tiab] OR recofol[tiab] OR aquafol[tiab])	382406
	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	2049031
Combined sets		
	3 AND 10	64046
Study types: randomised controlled trials (filter: baserat på PubMed Clinical Queries specific/narrow)		
	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	513335
	systematic[sb]	
Limits: Language		
	Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
	11 AND 12 AND 14	1981
	11 AND 13 AND 14 AND Publication date from 2017/01/01	210

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

PubMed via NLM 18 May 2018 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 2 Antiepileptika**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	"Epilepsy"[Mesh]	102939
	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	189342
	1 OR 2	*205875*
Intervention: Läkemedelsbehandling antiepileptika		
	"Acetazolamide"[Mesh] OR "brivaracetam" [Supplementary Concept] OR "clobazam" [Supplementary Concept] OR "ezogabine" [Supplementary Concept] OR "lamotrigine" [Supplementary Concept] OR "Nitrazepam"[Mesh] OR "Piracetam"[Mesh] OR "Primidone"[Mesh] OR "tiagabine" [Supplementary Concept]	15448
	2-Pyrrolidone-N-Acetamide[tiab] OR acetadiazol[tiab] OR acetazolam[tiab] OR acetazolamide[tiab] OR alodorm[tiab] OR apoacetazolamide[tiab] OR apo-primidone[tiab] OR avigilen[tiab] OR axonyl[tiab] OR brivaracetam[tiab] OR briviact[tiab] OR cerebroforte[tiab] OR "cerepar N" OR ciclofalina[tiab] OR clobazam[tiab] OR crisomet[tiab] OR cuxabrain[tiab] OR defiltran[tiab] OR desoxyphenobarbital[tiab] OR diacarb[tiab] OR diamox[tiab] OR dinagen[tiab] OR diuramide[tiab] OR dormalon[tiab] OR dormo-puren[tiab] OR eatan[tiab] OR edemox[tiab] OR ezogabine[tiab] OR frisium[tiab] OR gabacet[tiab] OR gabitril[tiab] OR geram[tiab] OR glauconox [tiab] OR glaupax[tiab] OR huma-zolamide[tiab] OR imadorm[tiab] OR imeson[tiab] OR labileno[tiab] OR lamictal[tiab] OR lamiktal[tiab] OR lamotrigine[tiab] OR liskantin[tiab] OR memopuren[tiab] OR misodine[tiab] OR mizodin[tiab] OR mogadon[tiab] OR mylepsinum[tiab] OR mysoline[tiab] OR nitrazadon[tiab] OR nitrazepam[tiab] OR nitrodiazepam[tiab] OR nootrop[tiab] OR nootropil[tiab] OR nootropyl[tiab] OR normabraïn[tiab] OR novanox[tiab] OR onfi[tiab] OR piracebral[tiab] OR piracetam[tiab] OR piracetrop[tiab] OR pirazetam[tiab] OR potiga[tiab] OR primaclone[tiab] OR primidon[tiab] OR primidone[tiab] OR pyracetam[tiab] OR pyramem[tiab] OR radedorm[tiab] OR remnos[tiab] OR resimatil[tiab] OR retigabine[tiab] OR serenade[tiab] OR sertan[tiab] OR sinapsan[tiab] OR somnite[tiab] OR tiagabine[tiab] OR urbanyl[tiab]	19000
	4 OR 5	*22101*
Study types: systematic reviews (filter: PubMed systematic reviews subset), randomised controlled trials (filter: PubMed clinical queries, therapy, specific/narrow) [4]		
	systematic[sb]	
	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	
Limits: language, human studies		
	Filters: Swedish; Norwegian; English; Danish	
	("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]	
Combined sets		
	(3 AND 6 AND 7 AND 9) NOT 10	**255**
	(3 AND 6 AND 8 AND 9) NOT 10	354

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[4] Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. BMJ 2005;330(7501):1179.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[OT]= Other term
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
*Truncation

Embase via Elsevier 18 May 2018 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/mj	145,306
	epileptic*:ab,ti OR epileps*:ab,ti OR seizure:ab,ti OR seizures:ab,ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	265,740
	1 OR 2	285,948
Intervention: Drug therapy		
	'anticonvulsive agent'/exp/dd_dt	138,595
	'anticonvulsant therapy'/exp	9,184
	'anticonvulsant activity'/exp	8,222
	'drug therapy'/de	551,980
	'epilepsy'/exp/dm_dt	50,647
	'convulsion'/dm_dt	2,756
	'seizure'/dm_dt	19,585
	'benzodiazepine derivative'/exp/dd_dt	61,918
	'immunoglobulin'/exp/dd_dt	45,945
	'immunomodulation'/exp	70,486
	'pyridoxine'/exp/dd_dt	7,493
	'tetracosactide'/exp/dd_dt	473
	'drug therapy':ab,ti OR pharmacotherapy:ab,ti OR 'pharmacologic therapy':ab,ti OR 'pharmacologic treatment':ab,ti OR 'drug management':ab,ti	93,477
	anticonvulsants:ab,ti OR anticonvulsives:ab,ti OR antiepileptics:ab,ti OR 'anti convulsants':ab,ti OR 'anti convulsives':ab,ti OR 'anti epileptics':ab,ti	13,541
	((anticonvulsive OR anticonvulsant OR antiepileptic OR 'anti convulsive' OR 'anti convulsant' OR 'anti epileptic') NEXT/1 (drug* OR treatment OR therapy OR agent* OR medication)):ab,ti	39,010
	carbamazepine:ab,ti OR tegretol:ab,ti OR carbazepin:ab,ti OR epitol:ab,ti OR finlepsin:ab,ti OR neurotol:ab,ti OR amizepine:ab,ti OR hydantol:ab,ti OR antisacer:ab,ti OR dilantin:ab,ti OR epanutin:ab,ti OR diphenylhydantoin:ab,ti OR fenitoin:ab,ti OR difenin:ab,ti OR dihydan:ab,ti OR 'sodium diphenylhydantoinate':ab,ti OR epamin:ab,ti OR 'dipropyl acetate':ab,ti OR valproate:ab,ti OR 'valproic acid':ab,ti OR ergenyl:ab,ti OR convulsofin:ab,ti OR depakene:ab,ti OR depakine:ab,ti OR depakote:ab,ti OR vupral:ab,ti OR '2-propylpentanoic acid':ab,ti OR '2 propylpentanoic acid':ab,ti OR 'propylisopropylacetic acid':ab,ti OR divalproex:ab,ti OR phenobarbitone:ab,ti OR phenobarbital:ab,ti OR 'phenylethylbarbituric acid':ab,ti OR phenemal:ab,ti OR phenylbarbital:ab,ti OR hysteps:ab,ti OR luminal:ab,ti OR gardenal:ab,ti OR timox:ab,ti OR oxcarbazepine:ab,ti OR	469,026

	trileptal:ab,ti OR crisomet:ab,ti OR lamictal:ab,ti OR lamiktal:ab,ti OR labileno:ab,ti OR convalis:ab,ti OR gabapentin:ab,ti OR gabapentine:ab,ti OR neurontin:ab,ti OR topamax:ab,ti OR topiramate:ab,ti OR epitomax:ab,ti OR levetiracetam:ab,ti OR etiracetam:ab,ti OR keppra:ab,ti OR zonegran:ab,ti OR zonisamide:ab,ti OR felbamate:ab,ti OR felbamyl:ab,ti OR felbatol:ab,ti OR taloxa:ab,ti OR cerebyx:ab,ti OR prodilantin:ab,ti OR fosphenytoin:ab,ti OR sultiam:ab,ti OR ospolot:ab,ti OR pregabalin:ab,ti OR lyrica:ab,ti OR vigabatrin:ab,ti OR sabril:ab,ti OR sabrilex:ab,ti OR lacosamide:ab,ti OR vimpat:ab,ti OR ethosuximide:ab,ti OR emeside:ab,ti OR suxilep:ab,ti OR suksilep:ab,ti OR petnidan:ab,ti OR pyknolepsinum:ab,ti OR zarontin:ab,ti OR ethosuccimid:ab,ti OR ethylmethylsuccimide:ab,ti OR ethymal:ab,ti OR 'eslicarbazepine acetate':ab,ti OR aptiom:ab,ti OR zebinix:ab,ti OR stiripentol:ab,ti OR immunoglobulin*:ab,ti OR immunomodulatory:ab,ti OR immunomodulation*:ab,ti OR remacemide:ab,ti OR ryridoxine:ab,ti OR pyridoxine:ab,ti OR pyridoxol:ab,ti OR rodex:ab,ti OR cortrosyn:ab,ti OR cortosyn:ab,ti OR acth:ab,ti OR tetracosactide:ab,ti OR tetracosactrin:ab,ti OR tetracosapeptide:ab,ti OR rufinamide:ab,ti OR etigabine:ab,ti OR perampanel:ab,ti OR ezogabine:ab,ti OR retigabine:ab,ti OR harkoseride:ab,ti OR phenytoin:ab,ti OR diphenin:ab,ti OR hydantoin:ab,ti OR midazolam:ab,ti OR lorazepam:ab,ti OR clonazepam:ab,ti OR diazepam:ab,ti OR clobazam:ab,ti	
	5-20 (OR)	*1,286,236*
Combined sets		
	4 AND 21	*94,721*
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications), systematic reviews		
	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,702,357
	'systematic review'/de	165,970
	'meta analysis'/de	140,346
	[cochrane review]/lim	19,056
	(systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab	266,043
	23-26 (OR)	*337,665*
Limits: Publication Type, Language, Human studies		
	[article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim	
	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim OR [review]/lim)	
	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,465,308
	(21 AND 22 AND 28 AND 30) NOT 31	4,144
	((21 AND 27 AND 29 AND 30) NOT 31) AND [1-1-2016]/sd NOT [1-7-2018]/sd	595

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Embase via Elsevier 18 May 2018 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 2 Antiepileptika**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/mj	145,306
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	265,740
	1 OR 2	285,948
Intervention: Läkemedelsbehandling antiepileptika		
	'acetazolamide'/exp OR 'brivaracetam'/exp OR 'clobazam'/exp OR 'retigabine'/exp OR 'lamotrigine'/exp OR 'nitrazepam'/exp OR 'piracetam'/exp OR 'primidone'/exp OR 'tiagabine'/exp	61,935
	'2-pyrrolidone-n-acetamide' OR acetadiazol OR acetazolam OR acetazolamide OR alodorm OR apoacetazolamide OR 'apo-primidone' OR avigilen OR axonyl OR brivaracetam OR briviact OR cerebroforte OR 'cerepar n' OR ciclofalina OR clobazam OR crisomet OR cuxabrain OR defiltran OR desoxyphenobarbital OR diacarb OR diamox OR dinagen OR diuramide OR dormalon OR 'dormo-puren' OR eatan OR edemox OR ezogabine OR frisium OR gabacet OR gabitril OR geram OR glauconox OR glaupax OR 'huma-zolamide' OR imadorm OR imeson OR labileno OR lamictal OR lamiktal OR lamotrigine OR liskantin OR 'memo-puren' OR misodine OR mizodin OR mogadon OR mylepsinum OR mysoline OR nitrazadon OR nitrazepam OR nitrodiazepam OR nootrop OR nootropil OR nootropyl OR normabrain OR novanox OR onfi OR piracebral OR piracetam OR piracetrop OR pirazetam OR potiga OR primaclone OR primidon OR primidone OR pyracetam OR pyramem OR radedorm OR remnos OR resimatil OR retigabine OR serenade OR sertan OR sinapsan OR somnite OR tiagabine OR urbanyl:ti,ab	64,579
	4 OR 5	*64,579*
Study types: systematic reviews, RCT strategy based on SIGN filter (with modifications)		
	([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	253,813
	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'reviews'/exp	620,629
	(systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab	266,043
	7 OR 8 OR 9	688,264
	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,703,537
Limits: language, human studies		
	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,465,308
	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim OR [erratum]/lim)	
	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim)	
Combined sets		
	(3 AND 6 AND 10 AND 12 AND 14) NOT 13	**836**
	(3 AND 6 AND 11 AND 12 AND 15) NOT 13	1,367

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley 18 May 2018 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2218
	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil* next spasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8862
	1 OR 2	8863
Intervention: Drug therapy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]	1398
	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	138068
	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees	2390
	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	701
	MeSH descriptor: [Phenytoin] explode all trees	542
	MeSH descriptor: [Valproic Acid] explode all trees	783
	MeSH descriptor: [Phenobarbital] explode all trees	454
	MeSH descriptor: [Pregabalin] explode all trees	353
	MeSH descriptor: [Vigabatrin] explode all trees	123
	MeSH descriptor: [Ethosuximide] explode all trees	13
	MeSH descriptor: [Diazepam] explode all trees	1866
	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees	8059
	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	5920
	MeSH descriptor: [Immunomodulation] explode all trees	8627
	MeSH descriptor: [Pyridoxine] explode all trees	338
	MeSH descriptor: [Cosyntropin] explode all trees	85
	carbamazepine or tegretol or carbazepin or epitol or finlepsin or neurotol or amizepine or hydantol or antisacer or dilantin or phenytoin or epanutin or diphenylhydantoin or fenitoin or difenin or dihydan or "sodium diphenylhydantoinate" or epamin or "dipropyl acetate" or valproate or "valproic acid" or ergenyl or convulsofin or depakene or depakine or depakote or vupral or "2-propylpentanoic acid" or "2 propylpentanoic acid" or "propylisopropylacetic acid" or divalproex or phenobarbitone or phenobarbital or "phenylethylbarbituric acid" or phenemal or phenylbarbital or hysteps or luminal or gardenal or timox or oxcarbazepine or lamotrigine or trileptal or crisomet or lamictal or lamiktal or labileno or convalis or gabapentin or gabapentine or neurontin or topamax or topiramate or epitomax or le-	39684

	vetiracetam or etiracetam or keppra or zonegran or zonisamide or felbamate or felbamyl or felbatol or taloxa or midazolam or lorazepam or clonazepam or diazepam or clobazam or cerebyx or prodilantin or fosphenytoin or Sultiam or ospolot or sulthiame or Pregabalin or lyrica or Vigabatrin or sabril or sabrilex or Lacosamide or vimpat or ethosuximide or emeside or suxilep or suksilep or petnidan or pyknolepsinum or zarontin or ethosuccimid or ethylmethylsuccimide or ethymal or "eslicarbazepine acetate" or aptiom or zebinix or stiripentol or immunoglobulin* or immunomodulatory or immunomodulation* or remacemide or ryridoxine or pyridoxine or pyridoxol or rodex or cortrosyn or ezogabine or cortosyn or ACTH or tetracosactide or tetracosactrin or tetracosapeptide or rufinamide or etigabine or perampanel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
	anticonvulsants or anticonvulsives or antiepileptics or anti next convulsant* or anti next convulsive* or anti next epileptic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2916
	(anticonvulsive or anticonvulsant or antiepileptic or "anti convulsive" or "anti convulsant" or "anti epileptic") next (drug* or treatment or therapy or agent* or medication):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2410
	4-22 (OR)	181671
Combined sets		
	3 AND 23	5044
Limits		
	pubmed or embase:an (Word variations have been searched)	852108
	HS-HANDSRCH (Word variations have been searched)	174417
	(24 NOT 25) OR (24 AND 26)	**1676 Central/** 1259
	((24 NOT 25) OR (24 AND 26)) from 2016 to 2017	**CDSR/60 DARE/0 HTA/0**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author
[MAJR] = MeSH Major Topic
[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
[TI] = Title
[TIAB] = Title or abstract
[TW] = Text Word
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
HTA = Health Technology Assessments

Cochrane Library via Wiley 18 May 2018 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 2 Antiepileptika**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2611
	convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet	5274

	or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil next spasm*:ti,ab,kw or epileptic* or epileps* or seizure*:ti (Word variations have been searched)	
	1 OR 2	5938
Intervention: Drug therapy: anticonvulsants		
	MeSH descriptor: [Acetazolamide] explode all trees	342
	MeSH descriptor: [Nitrazepam] explode all trees	126
	MeSH descriptor: [Piracetam] explode all trees	359
	MeSH descriptor: [Primidone] explode all trees	45
	"2-Pyrrolidone-N-Acetamide" or acetadiazol or acetazolam or acetazolamide or alodorm or apoacetazolamide or "apo-primidone" or avigilen or axonyl or brivaracetam or briviact or cerebroforte or "cerepar N" or ciclofalina or clobazam or crisomet or cuxabrain or defiltran or desoxyphenobarbital or diacarb or diamox or dinagen or diuramide or dormalon or "dormo-puren" or eatan or edemox or ezogabine or frisium or gabacet or gabitril or geram or glauconox or glaupax or "huma-zolamide" or imadorm or imeson or labileno or lamictal or lamiktal or lamotrigine or liskantin or "memo-puren" or misodine or mizodin or mogadon or mylepsinum or mysoline or nitrazadon or nitrazepam or nitrodiazepam or nootrop or nootropil or nootropyl or normabraïn or novanox or onfi or piracebral or piracetam or piracetrop or pirazetam or potiga or primaclone or primidon or primidone or pyracetam or pyramem or radedorm or remnos or resimatil or retigabine or serenade or sertan or sinapsan or somnite or tiagabine or urbanyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3251
	4-8 (OR)	3251
Combined sets		
	3 AND 9	**1030 CDSR/33 DARE/13 Central/ 960 HTA/6**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[TI] = Title
[TW] = Text Word
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
HTA = Health Technology Assessments

Referenser

1. Leone MA, Solari A, Beghi E, Group F. Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long-term remission of epilepsy. Neurology 2006;67:2227-9.
2. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. Lancet 2005;365:2007-13.

3. Chandra B. First seizure in adults: to treat or not to treat. Clin Neurol Neurosurg 1992;94 Suppl:S61-3.
4. Das CP, Sawhney IM, Lal V, Prabhakar S. Risk of recurrence of seizures following single unprovoked idiopathic seizure. Neurol India 2000;48:357-60.
5. Assarzadegan F, Tabesh H, Hesami O, Derakhshanfar H, Beladi Moghadam N, Shoghli A, et al. The Role of Antiepileptic Treatment in the Recurrence Rate of Seizures After First Attack: A Randomized Clinical Trial. Iran J Child Neurol 2015;9:46-52.
6. Camfield P, Camfield C, Dooley J, Smith E, Garner B. A randomized study of carbamazepine versus no medication after a first unprovoked seizure in childhood. Neurology 1989;39:851-2.
7. Gilad R, Lampl Y, Gabbay U, Eshel Y, Sarova-Pinhas I. Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence. Arch Neurol 1996;53:1149-52.
8. Mohammad Reza N, Ali M, Farideh N. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure:With and without treatment. Journal of Research in Medical Sciences, Vol 13, Iss 4, Pp 161-165 (2008) 2008:161.
9. Leone MA, Giussani G, Nolan SJ, Marson AG, Beghi E. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. Cochrane Database Syst Rev 2016:CD007144.
10. Beghi E, Musicco M, Viani F, Bordo B, Hauser WA, Nicolosi A. A randomized trial on the treatment of the first epileptic seizure. Scientific background, rationale, study design and protocol. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group). Ital J Neurol Sci 1993;14:295-301.

Rad: B02
Tillstånd: Epilepsi, nydiagnostiserad, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska, inom 6 veckor

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 6 veckor till barn, ungdomar och vuxna med nydiagnostiserad epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan är stor eftersom åtgärden kan ge en ökad trygghet hos individen och familjen samt en ökad förståelse för individens behandling. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Att få diagnosen epilepsi kan vara livsomvälvande för både individen och dennas närstående. Frågorna kan vara många och handla om till exempel läkemedelsbehandling, biverkningar, förhållningssätt vid anfall, påverkan på förskola, skola, arbete, familjeliv, fritidsaktiviteter och relationen med vänner.

En epilepsisjuksköterska har vanligtvis specialutbildning och erfarenhet av att ta hand om personer med epilepsi och deras närstående. Epilepsisjuksköterskan kan därför svara på många av de frågor som uppstår. Genom att träffa en epilepsisjuksköterska kort efter epilepsidiagnos kan personen och dennas närstående ställa frågor och få information om sjukdomen, anfallsprovocerande faktorer, hur de ska agera vid och hantera nya anfall samt om anfallskuperande läkemedel, om relevant.

Vid uppföljning och bedömning hos epilepsisjuksköterskan följs eventuellt insatt behandling upp och man kontrollerar att personen, eller vårdnadshavaren, har uppfattat dosering och upptrappning av dosen rätt. Epilepsisjuksköterskan frågar även om eventuella biverkningar och anfall. Under besöket ger epilepsisjuksköterskan också information om hur det är att vara barn och närstående, risker med epilepsin samt rekommendationer och praktiska råd om livsföring. Vidare informeras kvinnor i fertil ålder om preventivmedel och

graviditet. Epilepsisjuksköterskan har också möjlighet att bedöma om kontakt med annan organisation behöver initieras, till exempel skola, arbetsförmedling, arbetsgivare eller socialtjänst eller bedöma om personen behöver komma i kontakt med andra professioner i epilepsiteamet, till exempel kurator eller psykolog.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn, ungdomar och vuxna med nydiagnostiserad epilepsi, medför uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska, inom 6 veckor från epilepsidiagnos, jämfört med om de inte får åtgärden

- en ökad trygghet och minskad oro hos individen och dennas närstående (konsensus)
- en ökad förståelse och efterlevnad av föreskriven behandling (ökad följsamhet) genom ökad kunskap om sjukdomen (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska, inom 6 veckor från epilepsidiagnos hos barn, ungdomar och vuxna med nydiagnostiserad epilepsi. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Det finns en publikation med viss relevans för frågeställningen [1]. Studien är en randomiserad kontrollerad studie som utvärderar effekterna av individanpassad rådgivning, stöd och information till vuxna med epilepsi. Effektmåtten som utvärderas är individens tillfredställelse och ökade kunskaper om epilepsin samt förbättringar i individ-läkarkontakten. Jämförelsegruppen fick sedvanlig behandling. Studiedeltagarna svarade på enkäter vid start och vid studiens slut (efter 6 månader). Ytterligare några studier identifierades men exkluderades efter läsning i fulltext eftersom de saknade kontrollgrupp, inkluderade en population som inte är relevant för frågeställningen eller var av för låg kvalitet [2–5].

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För barn och ungdomar med nydiagnostiserad epilepsi, samt deras familjer, medför uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska senast inom 6 veckor från epilepsidiagnos en ökad trygghet hos individen och dennes familj, jämfört med om de inte fått åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 98,7 procent av 76 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För barn och ungdomar med nydiagnostiserad epilepsi, samt deras familjer, medför uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska senast inom 6 veckor från epilepsidiagnos en ökad förståelse och efterlevnad av föreskriven behandling (ökad följsamhet) genom ökad kunskap om sjukdomen, jämfört med om de inte fått åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 98,7 procent av 76 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: För vuxna med nydiagnostiserad epilepsi, medför uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska, senast inom 6 veckor från epilepsidiagnos, en ökad trygghet och minskad oro hos individen och dennas närstående, jämfört med om de inte fått åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,5 procent av 79 svarande instämde i påståendet.

Påstående 4: För vuxna med nydiagnostiserad epilepsi, medför uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska, senast inom 6 veckor från epilepsidiagnos, en ökad förståelse och efterlevnad av föreskriven behandling (ökad följsamhet) genom ökad kunskap om sjukdomen, jämfört med om de inte fått åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,4 procent av 77 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-21, uppdaterad 2018-04-09
Ämne: NR Epilepsi
Epilepsi, nydiagnostiserade barn och ungdomar – Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 2–6 veckor från diagnos (rad BB1.4)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy"[Majr]	110791
2	FT	(epileps*[tiab] OR epileptic seizure*[tiab] OR seizure*[tiab]) AND (newly diagnose[tiab] OR newly diagnosed[tiab] OR newly diagnosis[tiab] OR recent diagnoses[tiab] OR recent diagnosis[tiab] OR recently diagnosed[tiab])	1092
3		1. OR 2.	111063
4	MeSH	"Nurse-Patient Relations"[Mesh] OR "Counseling"[Mesh] OR "Patient Education as Topic"[Mesh] OR "Self Care"[Mesh] OR "Disease Management"[Mesh:NoExp] OR "Needs Assessment"[Mesh]	221515

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-21, uppdaterad 2018-04-09 **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, nydiagnostiserade barn och ungdomar – Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 2–6 veckor från diagnos (rad BB1.4)**			
5	FT	counsel*[tiab] OR information[tiab] OR support*[tiab] OR treatment[tiab] OR explanation*[tiab] OR advice[tiab] OR follow up[tiab] OR followup[tiab] OR needs assessment[tiab]	5679857
6		4. OR 5.	5808168
7	MeSH	"Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]	3110434
8	FT	child[tiab] OR children[tiab] OR childhood[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre-school*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR toddler*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR preadolescen*[tiab] OR pre-adolescen*[tiab] OR teen[tiab] OR teenager*[tiab] OR infant*[tiab] OR infanc*[tiab] OR newborn*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]	1737424
9		7. OR 8.	3527521
10		3. AND 6. AND 9.	15826
11	MeSH	"Nurse Clinicians"[Mesh]	7776
12	FT	epilepsy nurse*[tiab] OR epilepsy nursing[tiab] OR nurse specialist*[tiab] OR nurse intervention*[tiab] OR nursing intervention*[tiab] OR nurse-led*[tiab]	11562
13		11. OR 12.	17500
14		10. AND 13. AND Filters: Danish; English; Finnish; Norwegian; Swedish	40
15		3. AND 9. AND 13. AND Filters: Danish; English; Finnish; Norwegian; Swedish	55
16		14. OR 15.	55
		UPPDATERING 2018-04-09 16. Från 2016-10-01	**1**

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley **Datum: 2016-11-30, uppdaterad 2018-04-10** **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, nydiagnostiserade barn och ungdomar – Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 2–6 veckor från diagnos (rad BB1.4)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1	MeSH	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2506
2	FT/TI, AB, KW	epileps* or "epileptic seizure*" or seizure*:ti,ab,kw and "newly diagnose" or "newly diagnosed" or "newly diagnosis" or "recent diagnoses" or "recent diagnosis" or "recently diagnosed":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	312
3		1. OR 2.	2690
4	MeSH	MeSH descriptor: [Nurse-Patient Relations] explode all trees	349
5	MeSH	MeSH descriptor: [Counseling] explode all trees	4310
6	MeSH	MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] this term only	7759
7	MeSH	MeSH descriptor: [Self Care] explode all trees	4842

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley **Datum: 2016-11-30, uppdaterad 2018-04-10** **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, nydiagnostiserade barn och ungdomar – Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 2–6 veckor från diagnos (rad BB1.4)**			
8	MeSH	MeSH descriptor: [Disease Management] this term only	869
9	MeSH	MeSH descriptor: [Needs Assessment] explode all trees	375
10	FT/TI, AB, KW	counsel* or information or support* or treatment or explanation* or advice or "follow up" or followup or "needs assessment":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	544649
11		{OR #4-#10}	547602
12	MeSH	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	87542
13	MeSH	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	208
14	MeSH	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	14681
15	FT/TI, AB, KW	child or children or childhood or preschool* or "pre-school*" or boy* or girl* or toddler* or adolescen* or preadolescen* or "pre-adolescen*" or teen or teen-ager* or infant* or infanc* or newborn* or baby or babies:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	189066
16		{OR #12-#15}	189066
17		3. AND 11. AND 16.	1140
18	MeSH	MeSH descriptor: [Nurse Clinicians] explode all trees	189
19	FT/TI, AB, KW	"epilepsy nurse*" or "epilepsy nursing" or "nurse spe-cialist*" or "nurse intervention*" or "nursing interven-tion*" or "nurse-led*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1974
20		18. OR 19.	2080
21		17. AND 20.	5: CDSR/2 DARE/0 HTA/0 Central/3
		UPPDATERING 2017-04-10 21. Från 2016	**2** **Central/2**

Databas: PsycINFO, PsycARTICLES Databasleverantör: Ebsco **Datum: 2016-11-30, uppdaterad 2018-04-10** **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, nydiagnostiserade barn och ungdomar – Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 2–6 veckor från diagnos (rad BB1.4)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	DE "Epilepsy"	25,278
2	FT/TI, AB	TI ((epileps* OR "epileptic seizure*" OR seizure*) AND ("newly diagnose" OR "newly diagnosed" OR "newly diagnosis" OR "recent diagnoses" OR "recent diagno-sis" OR "recently diagnosed")) OR AB ((epileps* OR "epileptic seizure*" OR seizure*) AND ("newly diag-nose" OR "newly diagnosed" OR "newly diagnosis" OR "recent diagnoses" OR "recent diagnosis" OR "re-cently diagnosed"))	335

Databas: PsycINFO, PsycARTICLES Databasleverantör: Ebsco **Datum: 2016-11-30, uppdaterad 2018-04-10** **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, nydiagnostiserade barn och ungdomar – Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 2–6 veckor från diagnos (rad BB1.4)**			
3		1. OR 2.	25,321
4	DE	DE "Caring Behaviors" OR DE "Counseling" OR DE "Therapeutic Processes" OR DE "Self-Care Skills" OR DE "Client Education" OR DE "Disease Management" OR DE "Needs Assessment"	71,560
5	FT/TI, AB	TI (counsel* OR information OR support* OR treatment OR explanation* OR advice OR "follow up" OR followup OR "needs assessment") OR AB (counsel* OR information OR support* OR treatment OR explanation* OR advice OR "follow up" OR followup OR "needs assessment")	1,485,544
6		4. OR 5.	1,507,322
7	FT/TI, AB, SU	TI (child OR children OR childhood OR preschool* OR "pre-school*" OR boy* OR girl* OR toddler* OR adolescen* OR preadolescen* OR "pre-adolescen*" OR teen OR teenager* OR infant* OR infanc* OR newborn* OR baby OR babies) OR AB (child OR children OR childhood OR preschool* OR "pre-school*" OR boy* OR girl* OR toddler* OR adolescen* OR preadolescen* OR "pre-adolescen*" OR teen OR teenager* OR infant* OR infanc* OR newborn* OR baby OR babies) OR SU (child OR children OR childhood OR preschool* OR "pre-school*" OR boy* OR girl* OR toddler* OR adolescen* OR preadolescen* OR "pre-adolescen*" OR teen OR teenager* OR infant* OR infanc* OR newborn* OR baby OR babies)	1,027,599
8		3. AND 6. AND 7.	4,422
9	DE	DE "Nurses"	23,413
10	FT/TI, AB	TI ("epilepsy nurse*" or "epilepsy nursing" or "nurse specialist*" or "nurse intervention*" or "nursing intervention*" or "nurse-led*") OR AB ("epilepsy nurse*" or "epilepsy nursing" or "nurse specialist*" or "nurse intervention*" or "nursing intervention*" or "nurse-led*")	2,744
11		9. OR 10.	25,407
12		8. AND 11.	13
		UPPDATERING 2018-04-10 8. AND 11. Från 2016	**3**

Databas: Cinahl Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-11-30, uppdaterad 2018-04-10 **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, nydiagnostiserade barn och ungdomar – Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 2–6 veckor från diagnos (rad BB1.4)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	(MM "Epilepsy")	4,360
2	FT/TI, AB	TI ((epileps* OR "epileptic seizure*" OR seizure*) AND ("newly diagnose" OR "newly diagnosed" OR "newly diagnosis" OR "recent diagnoses" OR "recent diagnosis" OR "recently diagnosed")) OR AB ((epileps* OR	126

Databas: Cinahl Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-11-30, uppdaterad 2018-04-10 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi, nydiagnostiserade barn och ungdomar – Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 2–6 veckor från diagnos (rad BB1.4)			
		"epileptic seizure*" OR seizure*) AND ("newly diagnose" OR "newly diagnosed" OR "newly diagnosis" OR "recent diagnoses" OR "recent diagnosis" OR "recently diagnosed"))	
3		1. OR 2.	4,409
4	DE	(MH "Nurse-Patient Relations") OR (MH "Counseling") OR (MH "Patient Education") OR (MH "Self Care") OR (MH "Disease Management") OR (MH "Needs Assessment")	108,849
5	FT/TI, AB	TI (counsel* or information or support* or treatment or explanation* or advice or "follow up" or followup or "needs assessment") OR AB (counsel* or information or support* or treatment or explanation* or advice or "follow up" or followup or "needs assessment")	647,745
6		4. OR 5.	719,804
7	DE	(MH "Adolescence") OR (MH "Child") OR (MH "Child, Preschool") OR (MH "Infant") OR (MH "Infant, Newborn") OR (MH "Minors (Legal)")	458,063
8	FT/TI, AB	TI (child or children or childhood or preschool* or "pre-school*" or boy* or girl* or toddler* or adolescen* or preadolescen* or "pre-adolescen*" or teen or teenager* or infant* or infanc* or newborn* or baby or babies) OR AB (child or children or childhood or preschool* or "pre-school*" or boy* or girl* or toddler* or adolescen* or preadolescen* or "pre-adolescen*" or teen or teenager* or infant* or infanc* or newborn* or baby or babies)	289,969
9		7. OR 8.	530,482
10		3. AND 6. AND 9.	690
11	DE	(MH "Clinical Nurse Specialists")	5,494
12	FT/TI, AB	TI ("epilepsy nurse*" or "epilepsy nursing" or "nurse specialist*" or "nurse intervention*" or "nursing intervention*" or "nurse-led*") OR AB ("epilepsy nurse*" or "epilepsy nursing" or "nurse specialist*" or "nurse intervention*" or "nursing intervention*" or "nurse-led*")	12,040
13		11. OR 12.	15,372
14		10. AND 13.	10
15		14. AND Limiters - Peer Reviewed; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	10
		UPPDATERING 2018-04-10 14. från 2016	**1**

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-18, uppdaterad 2018-04-09 Ämne:NR Epilepsi Vuxna med nydiagnostiserad epilepsi – Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 2–6 veckor från diagnos (rad BB1.3)			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy"[Majr]	110791
2	FT	(epileps*[tiab] OR epileptic seizure*[tiab] OR seizure*[tiab]) AND (newly diagnose[tiab] OR newly diagnosed[tiab] OR newly diagnosis[tiab] OR recent	1092

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-18, uppdaterad 2018-04-09 **Ämne:NR Epilepsi** **Vuxna med nydiagnostiserad epilepsi – Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 2–6 veckor från diagnos (rad BB1.3)**			
		diagnoses[tiab] OR recent diagnosis[tiab] OR recently diagnosed[tiab])	
3		1. OR 2.	111063
4	MeSH	"Nurse-Patient Relations"[Mesh] OR "Counseling"[Mesh] OR "Patient Education as Topic"[Mesh] OR "Self Care"[Mesh] OR "Disease Management"[Mesh:NoExp]	199176
5	FT	counsel*[tiab] OR information[tiab] OR support*[tiab] OR treatment[tiab] OR explanation*[tiab] OR advice[tiab] OR follow up[tiab] OR followup[tiab]	5674182
6		4. OR 5.	5789585
7		3. AND 6.	32423
8	MeSH	"Nurse Clinicians"[Mesh]	7776
9	FT	epilepsy nurse*[tiab] OR epilepsy nursing[tiab] OR nurse specialist*[tiab] OR nurse intervention*[tiab] OR nursing intervention*[tiab] OR nurse-led intervention*[tiab]	9185
10		8. OR 9.	15230
11		7. AND 10.	81
12		11, AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	78
		UPPDATERING 2018-04-09 Från 2016-10-01	**2**

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience **Datum: 2016-11-22, uppdaterad 2018-04-10** **Ämne:NR Epilepsi** **Vuxna med nydiagnostiserad epilepsi – Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 2–6 veckor från diagnos (rad BB1.3)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1	MeSH	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2501
2	FT/TI, AB, KW	epileps* or "epileptic seizure*" or seizure*:ti,ab,kw and "newly diagnose" or "newly diagnosed" or "newly diagnosis" or "recent diagnose" or "recent diagnoses" or "recent diagnosis" or "recently diagnosed":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	308
3		1. OR 2.	2682
4	MeSH	MeSH descriptor: [Nurse-Patient Relations] explode all trees	346
5	MeSH	MeSH descriptor: [Counseling] explode all trees	4275
6	MeSH	MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] explode all trees	7723
7	MeSH	MeSH descriptor: [Self Care] explode all trees	4812
8	MeSH	MeSH descriptor: [Disease Management] this term only	862

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2016-11-22, uppdaterad 2018-04-10 Ämne:NR Epilepsi Vuxna med nydiagnostiserad epilepsi – Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 2–6 veckor från diagnos (rad BB1.3)			
9	FT/TI, AB, KW	counsel* or information or support* or treatment or explanation* or advice or "follow up" or followup:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	539242
10		OR #4-#9	522217
11	MeSH	MeSH descriptor: [Nurse Clinicians] explode all trees	187
12	FT/TI, AB, KW	"epilepsy nurse*" or "epilepsy nursing" or "nurse specialist*" or "nurse intervention*" or "nursing intervention*" or "nurse-led*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1951
13		11. OR 12.	2056
14		3. AND 10. AND 13.	9: CDSR/3 Central/5
		UPPDATERING 2018-04-10 3. AND 10. AND 13. Från 2016	4: CDSR **1** Central **3**

Databas: PsycINFO, PsycARTICLES Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-11-22, uppdaterad 2018-04-10 Ämne:NR Epilepsi Vuxna med nydiagnostiserad epilepsi – Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 2–6 veckor från diagnos (rad BB1.3)			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	DE "Epilepsy" OR DE "Epileptic Seizures" OR DE "Experimental Epilepsy" OR DE "Lennox Gastaut Syndrome"	26,809
2	FT/TI, AB	TI ((epileps* OR "epileptic seizure*" OR seizure*) AND ("newly diagnose" OR "newly diagnosed" OR "newly diagnosis" OR "recent diagnoses" OR "recent diagnosis" OR "recently diagnosed")) OR AB ((epileps* OR "epileptic seizure*" OR seizure*) AND ("newly diagnose" OR "newly diagnosed" OR "newly diagnosis" OR "recent diagnoses" OR "recent diagnosis" OR "recently diagnosed"))	335
3		1. OR 2.	26,844
4	DE	DE "Counseling" OR DE "Therapeutic Processes" OR DE "Self-Care Skills" OR DE "Disease Management" OR DE "Client Education"	63,253
5	FT/TI, AB	TI (counsel* OR information OR support* OR treatment OR explanation* OR advice OR "follow up" OR followup) OR AB (counsel* OR information OR support* OR treatment OR explanation* OR advice OR "follow up" OR followup)	1,482,958
6		4. OR 5.	1,501,529
7	DE	MM "Nurses"	16,620
8	FT/TI, AB	TI ("epilepsy nurse*" OR "epilepsy nursing" OR "nurse specialist*" OR "nurse intervention*" OR "nursing intervention*" OR "nurse-led*") OR AB ("epilepsy nurse*" OR "epilepsy nursing" OR "nurse specialist*" OR "nurse intervention*" OR "nursing intervention*" OR "nurse-led*")	2,742

Databas: PsycINFO, PsycARTICLES Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-11-22, uppdaterad 2018-04-10 Ämne:NR Epilepsi Vuxna med nydiagnostiserad epilepsi – Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 2–6 veckor från diagnos (rad BB1.3)			
9		7. OR 8.	18,848
10		3. AND 6. AND 9.	21
		UPPDATERING 2018-04-10 10. Från 2016	**5**

Databas: Cinahl Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-11-22, uppdaterad 2018-04-10 Ämne:NR Epilepsi Vuxna med nydiagnostiserad epilepsi – Uppföljning och bedömning av epilepsisjuksköterska inom 2–6 veckor från diagnos (rad BB1.3)			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	(MM "Epilepsy+")	5,654
2	FT/TI, AB	TI ((epileps* OR "epileptic seizure*" OR seizure*) AND ("newly diagnose" OR "newly diagnosed" OR "newly diagnosis" OR "recent diagnoses" OR "recent diagnosis" OR "recently diagnosed")) OR AB ((epileps* OR "epileptic seizure*" OR seizure*) AND ("newly diagnose" OR "newly diagnosed" OR "newly diagnosis" OR "recent diagnoses" OR "recent diagnosis" OR "recently diagnosed"))	125
3		1. OR 2.	5,689
4	DE	(MH "Nurse-Patient Relations") OR (MH "Counseling") OR (MH "Patient Education") OR (MH "Self Care") OR (MH "Self Medication") OR (MH "Disease Management")	100,552
5	FT/TI, AB	TI (counsel* OR information OR support* OR treatment OR explanation* OR advice OR "follow up" OR followup) OR AB (counsel* OR information OR support* OR treatment OR explanation* OR advice OR "follow up" OR followup)	643,538
6		4. OR 5.	710,973
7	DE	(MH "Nurse Practitioners") OR (MH "Adult Nurse Practitioners") OR (MH "Family Nurse Practitioners")	13,592
8	FT/TI, AB	TI ("epilepsy nurse*" OR "epilepsy nursing" OR "nurse specialist*" OR "nurse intervention*" OR "nursing intervention*" OR "nurse-led*") OR AB ("epilepsy nurse*" OR "epilepsy nursing" OR "nurse specialist*" OR "nurse intervention*" OR "nursing intervention*" OR "nurse-led*")	12,037
9		7. OR 8.	12,037
10		3. AND 6. AND 9.	27
11		10. AND Limiters - Peer Reviewed; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	21
		UPPDATERING 2018-04-10 10. Från 2016	**2**

Referenser

1. Pfafflin, M, Schmitz, B, May, TW. Efficacy of the epilepsy nurse: Results of a randomized controlled study. Epilepsia. 2016; 57(7):1190-8.
2. Helde, G, Bovim, G, Brathen, G, Brodtkorb, E. A structured, nurse-led intervention program improves quality of life in patients with epilepsy: a randomized, controlled trial. Epilepsy & behavior : E&B. 2005; 7(3):451-7.
3. Ridsdale, L, Kwan, I, Cryer, C. Newly diagnosed epilepsy: can nurse specialists help? A randomized controlled trial. Epilepsy Care Evaluation Group. Epilepsia. 2000; 41(8):1014-9.
4. Hosking, PG. The specialist nurse role in the treatment of refractory epilepsy. Seizure. 2004; 13(5):303-7.
5. Foley, J, Oates, J, Mack, C, Fox, C. Improving the epilepsy service: the role of the specialist nurse. Seizure. 2000; 9(1):36-42.

Rad: B03
Tillstånd: Epilepsi, nydiagnostiserad, eller fortsatt misstänkt epilepsi, vuxna
Åtgärd: Uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, inom 6 månader

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi inom 6 månader till vuxna med nydiagnostiserad epilepsi eller fortsatt misstänkt epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan är stor eftersom åtgärden ger möjlighet till optimerad behandling och förbättrad livskvalitet. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Om behandling av epilepsi inleds sker det med antiepileptiska läkemedel med målet att uppnå anfallsfrihet utan biverkningar. Val av läkemedel sker med hänsyn till bland annat anfallstyp, kön, eventuella andra sjukdomar och annan läkemedelsbehandling. Även om majoriteten av patienterna blir anfallsfria med läkemedelsbehandling är biverkningar av läkemedlet ett stort och vanligt problem.

Diagnostik och behandling kräver stor kännedom om sjukdomen och den mångfasetterade problematik som den kan innebära för individen. Det är av flera skäl viktigt att uppföljning efter epilepsidiagnos eller uppföljning vid fortsatt misstänkt epilepsi inte fördröjs eftersom diagnostiken ofta är svår och kan behöva omvärderas. Ibland kan även val av insatt läkemedel mot epilepsi behöva omprövas.

Uppföljningen och den neurologiska bedömningen görs av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi. Åtgärden avser en uppföljning och bedömning gjord inom 6 månader från den vårdkontakt som föranletts av det första oprovocerade anfallet. Åtgärden innefattar till exempel individanpassad information om epilepsi, diskussion kring anfallssituation, läkemedelsbehandling, läkemedelsbiverkningar, fertilitet, graviditet, körkortsregler, möjligheten till stöd via team samt framtagandet av en gemensam plan för fortsatt uppföljning.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna personer med nydiagnostiserad eller fortsatt misstänkt epilepsi medför uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, en ökad patientnytta i form av optimerad behandling och förbättrad livskvalitet, jämfört med att inte ge åtgärden (konsensus). Uppföljningen bör ske inom 6 månader från den vårdkontakt som föranletts av det första oprovocerade anfallet.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påstående:

Påstående 1: För vuxna personer med nydiagnostiserad eller fortsatt misstänkt epilepsi medför uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, senast inom 6 månader från ett första oprovocerat anfall, en stor patientnytta i form av optimerad behandling och förbättrad livskvalitet, jämfört med att inte ge åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 93,6 procent av 94 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-02
Ämne:NR Epilepsi Rad BB1.1
Vuxna personer med nydiagnostiserad epilepsi, uppföljning hos neurolog efter 6 månader

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH/FT	"Epilepsy"[Mesh] OR epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Janz[tiab]	202461
2	FT	first diagnos*[tiab] OR newly diagnos*[tiab] OR after diagnosis[tiab]	55214
3	Mesh/FT	"Monitoring, Ambulatory"[Mesh] OR "Office Visits"[Mesh] OR "Surveys and Questionnaires"[Mesh] OR checklist*[tiab] OR check-list*[tiab] OR patient	868593

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-02 Ämne:NR Epilepsi Rad BB1.1 Vuxna personer med nydiagnostiserad epilepsi, uppföljning hos neurolog efter 6 månader			
		visit*[tiab] OR clinical follow-up*[tiab] OR clinical followup*[tiab] OR treatment follow-up*[tiab] OR treatment followup*[tiab] OR systematic follow-up[tiab] OR structured follow-up[tiab] OR systematic followup[tiab] OR structured followup[tiab] OR initial follow-up*[tiab] OR initial followup*[tiab] OR detailed questionnaire[tiab] OR structured questionnaire[tiab] OR patient follow-up[tiab] OR patient followup[tiab]	
4		1 AND 2 AND 3	135
5	Mesh/FT	"General Practitioners"[Mesh] OR "Primary Health Care"[Mesh] OR "Physicians, Primary Care"[Mesh] OR general practitioner*[tiab] OR general practice[tiab] OR general physician*[tiab] OR neurologist*[tiab] OR specialist in neurology[tiab] OR epilepsy specialist[tiab]	192611
6		1 AND 2 AND 5	70
7		4 OR 6	191
8	FT	child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR infant*[ti] OR nonepileptic seizure*[tiab] OR non-epileptic seizure*[tiab]	1432532
9		7 NOT 8 English, Swedish, Norwegian, Danish	100

Rad: B04
Tillstånd: Epilepsi, nydiagnostiserad, barn och ungdomar
Åtgärd: Uppföljning och neurologisk bedömning av barnläkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, inom 3 månader

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda uppföljning och neurologisk bedömning av barnläkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi inom 3 månader till barn och ungdomar med nydiagnostiserad epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan är stor eftersom åtgärden ger möjlighet till optimerad behandling och förbättrad livskvalitet. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Det är av stor vikt att barn och ungdomar med nydiagnostiserad epilepsi får behandling i ett tidigt skede. En tidig anfallskontroll kan ha stor betydelse för barnets eller ungdomens välbefinnande och fortsatta psykomotoriska utveckling. Det är även viktigt att optimal information ges till individen och dennas vårdnadshavare i ett tidigt skede.

Uppföljningen och den neurologiska bedömningen görs av en barnläkare med särskild kunskap om epilepsi eller specialistläkare i barn- och ungdomsneurologi med habilitering. Åtgärden avser en uppföljning och bedömning gjord inom 3 månader efter epilepsidiagnos hos barn och ungdomar. Den innefattar individanpassad information om epilepsi samt diskussion kring anfallssituation, följsamhet till läkemedelsordinationer, eventuella läkemedelsbiverkningar, psykosociala aspekter, vårdnadshavarnas situation och barnets eller ungdomens mående. Åtgärden innebär också att ta ställning till utredning av samsjuklighet och behov av omhändertagande av epilepsiteam samt att vid behov förskriva och ge information om akut anfallsbrytande läkemedel.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vid nydiagnostiserad epilepsi hos barn och ungdomar medför uppföljning och neurologisk bedömning av barnläkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, inom 3 månader från epilepsidiagnos, jämfört med om de inte får åtgärden, att

- en ökad andel barn och ungdomar snabbare får korrekt behandling vilket kan leda till tidig anfallskontroll och minskad risk för de negativa konsekvenser som en epilepsidiagnos kan innebära (konsensus)
- en ökad andel barn, ungdomar och deras vårdnadshavare snabbare får information och kunskap om epilepsin vilket ökar förutsättningarna för att kunna hantera sjukdomen och livssituationen (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: Vid nydiagnostiserad eller fortsatt misstänkt epilepsi hos barn och ungdomar medför uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, senast inom 3 månader från ett första oprovocerat anfall, att en stor andel barn och ungdomar snabbare får korrekt behandling vilket kan leda till tidig anfallskontroll och minskad risk för de negativa konsekvenser som en epilepsidiagnos kan innebära, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 95,6 procent av 90 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: Vid nydiagnostiserad eller fortsatt misstänkt epilepsi hos barn och ungdomar medför uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, senast inom 3 månader från ett första oprovocerat anfall, att en stor andel barn, ungdomar och deras föräldrar snabbare får information och kunskap om epilepsin vilket ökar förutsättningarna för att kunna hantera sjukdomen och livssituationen, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 96,7 procent av 92 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-01
Ämne: NR Epilepsi
Barn och ungdomar med nydiagnostiserad epilepsi (2-18 år) – Återbesök och bedömning av barnläkare eller specialist i barn- och ungdomsneurologi med habilitering inom 3 månader från diagnos (rad BB1.2)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy"[Majr]	110791
2	FT	childhood epilep*[tiab] OR epilepsy in children[tiab] OR epilepsy in infancy[tiab] OR newly diagnosed epilep*[tiab] OR recently diagnosed epilep*[tiab] OR recent onset epilep*[tiab] OR new onset epilep*[tiab]	3667
3		1. OR 2.	111265
4	MeSH	"Referral and Consultation"[Mesh] OR "Symptom Assessment"[Mesh] OR "Neurologic Examination"[Mesh] OR "Neuropsychological Tests"[Mesh]	287095
5	FT	check up[tiab] OR check ups[tiab] OR reappointment*[tiab] OR re-visit*[tiab] OR revisit[tiab] OR revisits[tiab] OR next visit[tiab] OR next appointment[tiab] OR follow-up[tiab] OR followup[tiab] OR referral[tiab] OR first visit[tiab] OR developmental assessment*[tiab] OR developmental evaluation*[tiab]	842319
6		4. OR 5.	1094108
7	MeSH	"Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]	3110438
8	FT	child[tiab] OR children[tiab] OR childhood[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre-school*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR toddler*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR preadolescen*[tiab] OR pre-adolescen*[tiab] OR teen[tiab] OR teenager*[tiab] OR infant*[tiab] OR infanc*[tiab] OR newborn*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]	1739681
9		7. OR 8.	3529782
10		3. AND 6. AND 9.	6055
11		neuropediatrician*[tiab] OR pediatrician*[tiab] OR epileptologist*[tiab] OR child neurologist*[tiab] OR pediatric neurologist*[tiab] OR neurologist*[tiab]	26338
12		10. AND 11.	160
13		12. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	144

Rad: C01
Tillstånd: Epilepsi, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Kontakt med epilepsisjuksköterska, inom 2 arbetsdagar

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 **2** 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda kontakt med epilepsisjuksköterska inom 2 arbetsdagar till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden kan skapa trygghet och ge individen korrekt information och svar på frågor. Åtgärden kan ge en snabbare kontakt med rätt vårdgivare och minska behov av andra vårdkontakter. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Att få diagnosen epilepsi kan vara livsomvälvande för både individen och dennas närstående. Frågorna kan vara många och handla om till exempel läkemedelsbehandling, biverkningar, förhållningssätt vid anfall och påverkan på förskola, skola, arbete, familjeliv, relationen med vänner och fritidsaktiviteter.

En epilepsisjuksköterska har vanligtvis specialutbildning och erfarenhet av att ta hand om personer med epilepsi och deras närstående. Epilepsisjuksköterskan kan därför svara på många av de frågor som uppstår. En epilepsisjuksköterska som finns tillgänglig på telefon kan också bedöma allvarlighetsgraden i en fråga och tillsammans med individen eller dennes närstående skräddarsy individuella lösningar. Frågorna kan till exempel handla om den insatta behandlingen, inklusive biverkningar eller följsamhet till föreskriven behandling. Frågorna kan vara från individen såväl som från närstående som snabbt behöver råd och besked. Hög tillgänglighet till epilepsisjuksköterska möjliggör att personer med epilepsi, och deras närstående, snabbt kan få svar på sina frågor i samband med att frågorna uppstår.

Vid behov kan epilepsisjuksköterskan hänvisa till kontakt med andra vårdgivare, organisationer eller myndigheter, till exempel teamet inom epilepsivården, skolan eller Försäkringskassan.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med epilepsi, samt vårdnadshavare till barn med epilepsi, leder hög tillgänglighet (inom 2 arbetsdagar) till epilepsisjuksköterska, jämfört med om de inte får åtgärden, till

- en ökad patientnytta genom att personen snabbare får svar på sina frågor (konsensus)
- ett minskat behov av andra vårdkontakter (konsensus)
- en ökad patientnytta i form av snabbare kontakt med rätt vårdgivare, organisation eller myndighet (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Det finns en publikation med viss relevans för frågeställningen [1]. Det är en randomiserad kontrollerad studie som utvärderar effekterna av individanpassad rådgivning, stöd och information hos vuxna med epilepsi. Effektmåtten som utvärderades var individens tillfredställelse och ökade kunskaper om epilepsin samt förbättringar i individ–läkarkontakten. Jämförelsegruppen var sedvanlig behandling. Studiedeltagarna svarade på enkäter vid start och vid studiens slut (6 månader). Ytterligare några studier identifierades efter läsning i fulltext men exkluderades eftersom de inte var en randomiserad kontrollerad studie [2] eller inte var relevant för frågeställningen [3].

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För personer med epilepsi, samt föräldrar till barn med epilepsi, leder hög tillgänglighet (inom 2 arbetsdagar) till epilepsisjuksköterska, till ökad patientnytta genom att personen snabbare får svar på sina frågor, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 95,5 procent av 88 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För personer med epilepsi, samt föräldrar till barn med epilepsi, leder hög tillgänglighet (inom 2 arbetsdagar) till epilepsisjuksköterska, till minskat behov av andra vårdkontakter, jämfört med om de inte får åtgärden. Konsensus uppnåddes eftersom 96,3 procent av 80 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: För personer med epilepsi, samt föräldrar till barn med epilepsi, leder hög tillgänglighet (inom 2 arbetsdagar) till epilepsisjuksköterska, jämfört med om de inte få åtgärden, till ökad patientnytta i form av snabbare kontakt med rätt vårdgivare, organisation eller myndighet, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 91,4 procent av 81 svarande instämde i påståendet.

Kommentar: Vårdgivare, organisation eller myndighet kan utgöras av till exempel teamet inom epilepsivården, skola eller Försäkringskassan.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: Cinahl Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-11-22, uppdaterad 2018-04-11 Ämne:NR Epilepsi Epilepsi – Kontakt med epilepsisjuksköterska inom 2 arbetsdagar (rad CC1.4)			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	(MM "Epilepsy+")	5,654
2	FT	TI (epileps* OR "epileptic seizure*" OR seizure*) OR AB (epileps* OR "epileptic seizure*" OR seizure*)	10,440
3		1. OR 2.	11,624
4	MeSH	(MH "Clinical Nurse Specialists")	5,493
5	FT	TI ("epilepsy nurse*" OR "epilepsy nursing" OR "nurse specialist*" OR "nurse intervention*" OR "nursing intervention*" OR "nurse-led*") OR AB ("epilepsy nurse*" OR "epilepsy nursing" OR "nurse specialist*" OR "nurse intervention*" OR "nursing intervention*" OR "nurse-led*")	12,037
6		4. OR 5.	15,368
7		3. AND 6.	87
8		7. AND Limiters - Peer Reviewed; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	60
		UPPDATERING 2018-04-11 7. från 2016	**2**

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2016-11-22, uppdaterad 2018-04-11 Ämne:NR Epilepsi Epilepsi – Kontakt med epilepsisjuksköterska inom 2 arbetsdagar (rad CC1.4)			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1	MeSH	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2501
2	FT	epileps* or "epileptic seizure*" or seizure*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6797
3		1. OR 2.	6841

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience **Datum: 2016-11-22, uppdaterad 2018-04-11** **Ämne:NR Epilepsi** **Epilepsi – Kontakt med epilepsisjuksköterska inom 2 arbetsdagar (rad CC1.4)**			
4	MeSH	MeSH descriptor: [Nurse Clinicians] explode all trees	187
5	FT	"epilepsy nurse*" or "epilepsy nursing" or "nurse specialist*" or "nurse intervention*" or "nursing intervention*" or "nurse-led*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1951
6		4. OR 5.	2056
7		3. AND 6.	25: CDSR/3 DARE/2 HTA/2 Central/17
		UPPDATERING 2018-04-11 7. från 2016	8 CDSR **1** Central **7**

Databas: PsycINFO, PsycARTICLES Databasleverantör: Ebsco **Datum: 2016-11-22, uppdaterad 2018-04-11** **Ämne:NR Epilepsi** **Epilepsi – Kontakt med epilepsisjuksköterska inom 2 arbetsdagar (rad CC1.4)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	DE "Epilepsy" OR DE "Epileptic Seizures" OR DE "Experimental Epilepsy" OR DE "Lennox Gastaut Syndrome"	26,809
2	FT	TI (epileps* OR "epileptic seizure*" OR seizure*) OR AB (epileps* OR "epileptic seizure*" OR seizure*)	41,943
3		1. OR 2.	45,136
4	DE	MM "Nurses"	16,620
5	FT/TI, AB	TI ("epilepsy nurse*" OR "epilepsy nursing" OR "nurse specialist*" OR "nurse intervention*" OR "nursing intervention*" OR "nurse-led*") OR AB ("epilepsy nurse*" OR "epilepsy nursing" OR "nurse specialist*" OR "nurse intervention*" OR "nursing intervention*" OR "nurse-led*")	2,742
6		4. OR 5.	18,848
7		3. AND 6.	49
8		7. AND Limiters - Scholarly (Peer Reviewed) Journals	46
		UPPDATERING 2018-04-11 8. från 2016	**10**

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-18, uppdaterad 2018-04-11 **Ämne:NR Epilepsi** **Epilepsi – Kontakt med epilepsisjuksköterska inom 2 arbetsdagar (rad CC1.4)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy"[Majr]	110791
2	FT	epileps*[tiab] OR epileptic seizure*[tiab] OR seizure*[tiab]	149798
3		1. OR 2.	172841
4	MeSH	"Nurse Clinicians"[Mesh]	7776

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-18, uppdaterad 2018-04-11 Ämne:NR Epilepsi Epilepsi – Kontakt med epilepsisjuksköterska inom 2 arbetsdagar (rad CC1.4)			
5	FT	epilepsy nurse*[ti] OR epilepsy nursing[ti] OR nurse specialist*[ti] OR nurse intervention*[ti] OR nursing intervention*[ti] OR nurse-led intervention*[ti]	2866
6		4. OR 5.	9560
7		3. AND 6.	77
8		7. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	72
		UPPDATERING 2018-04-11 7. från 2016-10-01	**3**

Referenser

1. Pfafflin, M, Schmitz, B, May, TW. Efficacy of the epilepsy nurse: Results of a randomized controlled study. Epilepsia. 2016; 57(7):1190-8.
2. Ridsdale, L, McCrone, P, Morgan, M, Goldstein, L, Seed, P, Noble, A. Can an epilepsy nurse specialist-led self-management intervention reduce attendance at emergency departments and promote well-being for people with severe epilepsy? A non-randomised trial with a nested qualitative phase. Southampton (UK); 2013.
3. Helde, G, Bovim, G, Brathen, G, Brodtkorb, E. A structured, nurse-led intervention program improves quality of life in patients with epilepsy: a randomized, controlled trial. Epilepsy & behavior : E&B. 2005; 7(3):451-7.

Rad: C02
Tillstånd: Epilepsi, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Återkommande uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 **2** 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda återkommande uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi. Uppföljning av personer med epilepsi behöver alltid individanpassas men under de första 5 åren efter diagnos är det viktigt att uppföljningen hos behandlande läkare sker regelbundet, det vill säga minst årligen för vuxna och minst 2 gånger om året för barn och ungdomar. Barn under 2 år behöver följas upp tätare.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden leder till kontinuitet och ökar förutsättningen för fortsatt korrekt behandling. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Epilepsin kan förbättras på sikt, avseende både anfallsfrihet och samsjuklighet, vid kortare tid till rätt insatt behandling med minsta möjliga biverkningar. Det är därför viktigt med god tillgänglighet till kompetent vård och regelbunden neurologisk bedömning och uppföljning.

Det är av stor vikt att nydiagnostiserad epilepsi bedöms och följs upp inom 6 veckor. Det kan ske i form av telefonsamtal eller besök hos epilepsisjuksköterska eller läkare. Det är dessutom viktigt för personer med epilepsi att de vid behov kan få kontakt med epilepsisjuksköterska inom 2 arbetsdagar.

Det är betydelsefullt att effekten av insatt epilepsibehandling följs upp med läkarbesök inom 3 månader för barn och ungdomar och inom 6 månader för vuxna. Under de första 5 åren sker uppföljningen och bedömningen återkommande, det vill säga minst årligen för vuxna och minst 2 gånger om året för barn och ungdomar. Barn under 2 år kan behöva följas upp oftare. Frekvensen med vilken uppföljning och bedömning sker efter de första 5 åren måste individanpassas.

Uppföljning och bedömning av personer med epilepsi görs vanligtvis av neurolog, barnläkare eller specialist i barn- och ungdomsneurologi med

habilitering. Åtgärden måste anpassas efter individen, men innebär vanligen genomgång av anfallsfrekvens, biverkningar av epilepsiläkemedel, individanpassad information om epilepsi, vikten av följsamhet vid läkemedelsbehandling, läkemedelsinteraktioner, psykosociala aspekter (sjukdomens påverkan på till exempel sociala relationer, skola, arbete, körkortsinnehav och barn och andra närstående), aspekter kring graviditet och familjebildning, provocerande faktorer och säkerhetsaspekter. Det tas även ställning till förskrivning av anfallskuperande läkemedel och om eventuell tilläggsbehandling. Om patientens epilepsi är farmakologiskt terapiresistent kan diagnos och klassificering behöva omvärderas och ställning tas till avancerad utredning. Dessutom görs en bedömning av behovet av teamomhändertagande eller kontakt med arbetsterapeut, kurator, neuropsykolog eller psykiater. I samråd med individen, och för barn och ungdomar även med familjen, upprättas en gemensam plan för nästa bedömning och uppföljning.

Ställningstagande till utsättningsförsök görs om patienten är anfallsfri under en längre tid.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med epilepsi medför återkommande uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, jämfört med en mer sporadisk uppföljning och bedömning

- en ökad förutsättning för god anfallskontroll (konsensus)
- en ökad förutsättning för behandlande läkare att få god kännedom om personen och dennas sjukdom vilket leder till ökad trygghet för individen (konsensus)
- en ökad möjlighet för personen att få den förståelse och kunskap som behövs för att kunna hantera de negativa konsekvenserna av sjukdomen (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av återkommande uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi för barn, ungdomar och vuxna med epilepsi. En studie med viss relevans för frågeställningen har identifierats, dock saknar studien kontrollgrupp [1]. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För personer med epilepsi medför uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, minst årligen under de första 5 åren, en ökad förutsättning för god anfallskontroll, jämfört med en mer sporadisk uppföljning och bedömning.

Konsensus uppnåddes eftersom 93,6 procent av 110 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För personer med epilepsi medför uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, minst årligen under de första 5 åren, en ökad förutsättning för behandlande läkare att få god kännedom om personen och dennas sjukdom, vilket leder till ökad trygghet för individen, jämfört med en mer sporadisk uppföljning och bedömning.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,2 procent av 109 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: För personer med epilepsi medför uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med betydande erfarenhet av epilepsi, minst årligen under de första 5 åren, en ökad möjlighet för personen att få den förståelse och kunskap som behövs för att kunna hantera de negativa konsekvenserna av sjukdomen, jämfört med en mer sporadisk uppföljning och bedömning.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,3 procent av 110 svarande instämde i påståendet.

Kommentar: Barn under 2 år bör följas upp oftare. Frekvensen med vilken uppföljning och bedömning sker efter de första 5 åren bör vara individuellt anpassad.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-02-14
Ämne: NR Epilepsi
Uppföljning och bedömning av neurolog, barnläkare eller specialist i barn- och ungdoms neurologi med habilitering minst årligen under de första 5 åren efter diagnos, därefter individuell bedömning. Rad CC1.1

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH/FT	"Epilepsy"[Majr] OR epileps*[tiab] OR epileptic*[tiab]	146040
2	Mesh/FT	"Clinical Competence"[Majr] OR "Professional Competence"[Majr] OR "Neurologists"[Majr] OR "Practice Patterns, Physicians"'[Majr] OR "Health Knowledge, Attitudes, Practice"[Majr] OR neuropediatrician*[tiab] OR epileptologist*[tiab] OR epilepsy specialist[tiab] OR child neurologist*[tiab] OR pediatric neurologist*[tiab] OR neurologist*[tiab] OR clinical	267908

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-02-14 Ämne: NR Epilepsi Uppföljning och bedömning av neurolog, barnläkare eller specialist i barn- och ungdoms neurologi med habilitering minst årligen under de första 5 åren efter diagnos, därefter individuell bedömning. Rad CC1.1			
		skill*[tiab] OR clinical expert*[tiab] OR clinical knowledge[tiab]	
3	Mesh/FT	"Treatment Outcome"[Majr:NoExp] OR "Seizures/therapy"[Majr] OR seizure control*[tiab] OR Seizure monitoring[tiab]	16013
4		1 AND 2 AND 3 English	148
5	Mesh/FT	"Cohort Studies"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR non-random*[tiab] OR cohort[tiab] OR control*[tiab] OR cohort*[tiab] OR observation*[tiab] OR case-control*[tiab] OR comparison*[tiab] OR comparative[tiab] OR follow-up study[tiab] OR longitudinal[tiab] OR longterm[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab]	7056251
6		4 AND 5	114
7	MeSH	"Symptom Assessment"[Mesh] OR "Office Visits"[Majr] OR "Physician-Patient Relations"[MAJR]	35649
8	FT	check up[tiab] OR check ups[tiab] OR reappointment*[tiab] OR visit*[tiab] OR re-visit*[tiab] OR re-visit*[tiab] OR next visit[tiab] OR next appointment[tiab] OR referral[tiab] OR developmental assessment*[tiab] OR developmental evaluation*[tiab] OR checklist*[tiab] OR check-list*[tiab] OR patient visit*[tiab] OR clinical follow-up*[tiab] OR clinical followup*[tiab] OR treatment follow-up*[tiab] OR treatment followup*[tiab] OR systematic follow-up[tiab] OR structured follow-up[tiab] OR systematic followup[tiab] OR structured followup[tiab] OR initial follow-up*[tiab] OR initial followup*[tiab] OR detailed questionnaire[tiab] OR structured questionnaire[tiab] OR patient follow-up[tiab] OR patient followup[tiab] OR symptom assessment*[tiab]	336598
9		7 OR 8	368518
10		1 AND 5 AND 9	266
11	FT	quality measure*[tiab]	
12		1 AND 11	26
13	Mesh/FT	"Health Services Accessibility"[Majr] OR "Critical Pathways"[Majr] OR access[tiab] OR accessibility[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR availability[ti]	307013
14	Mesh/FT	"Quality of Life"[Majr] OR "Patient Satisfaction"[Majr] OR "Patient Acceptance of Health Care"[Majr] OR quality of life[tiab] OR patient satisfaction[tiab]	313440
15		1 AND 5 AND 13 AND 14	41

Referenser

1. Szaflarski, JP, Rackley, AY, Lindsell, CJ, Szaflarski, M, Yates, SL. Seizure control in patients with epilepsy: the physician vs. medication factors. BMC health services research. 2008; 8:264.

Rad: C03
Tillstånd: Epilepsi, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Strukturerad genomgång av risker vid epilepsi

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda strukturerad genomgång av risker vid epilepsi till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan är stor eftersom åtgärden kan ge individen och de närstående ökade förutsättningar för att identifiera, förstå och undvika risksituationer och riskbeteenden som epilepsin och dess behandling kan medföra. Åtgärden kan också leda till en större autonomi hos individen. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Personer med epilepsi, och särskilt personer med generaliserat toniskt-kloniska (GTK) anfall eller fokala anfall med medvetandepåverkan har en ökad risk att drabbas av kroppsliga skador och har en ökad risk att dö i samband med epileptiska anfall. Skaderisker i samband med epileptiska anfall kan vara till exempel skallskador, frakturer, kontusioner eller sårskador. Anfall som påverkar medvetandet ökar risken för olyckor som brännskador, drunkningstillbud och trafikskador.

Utöver risker för kroppsskada och medvetandepåverkan vid anfall har personer med epilepsi upp till 20 gånger ökad risk att drabbas av plötsligt död (SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy) jämfört med befolkningen i allmänhet, vilket har beräknats till drygt 1 per 1 000 personår för dem som har epilepsi. Orsaken till SUDEP är okänd men riskfaktorer kan till exempel vara hög frekvens av anfall (särskilt tonisk-kloniska), nattliga anfall, dålig följsamhet till ordinerad antiepileptisk behandling samt avsaknad av tillsyn under natten. Det finns begränsad information kring risk för SUDEP hos barn och ungdomar.

Åtgärden avser att personer med epilepsi och deras närstående får en strukturerad genomgång av de risker som finns vid epilepsi. Den strukturerade genomgången klargör för den enskilda personen med epilepsi de individuella riskerna samt identifierar situationer att undvika och påverkbara riskfaktorer. Den lyfter även fram vikten av att följa givna läkemedelsordinationer. Varje situation bedöms utifrån individens anfallssituation och personliga behov.

Patientens önskemål och känsla av autonomi måste vägas mot risker och den inskränkning som stora försiktighetsåtgärder kan innebära.

Samtalet genomförs av läkare med särskild kunskap om riskerna vid epilepsi och följs gärna upp av epilepsisjuksköterska.

Hanteringen av risker i vardagen finns beskrivet i åtgärden *Bedömning och strategier för att hantera aktivitet, delaktighet och risker i vardagen*.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och deras närstående innebär en strukturerad genomgång av risker vid epilepsi, en ökad förutsättning för att fatta egna informerade beslut om risksituationer och riskbeteenden relaterade till epilepsin och dess behandling, vilket kan leda till riskreduktion, jämfört med om de inte får åtgärden (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden kan hos vissa individer skapa mer oro och därmed leda till oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan besvara frågeställningen saknas.

För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påstående:

Påstående 1: För personer med epilepsi och deras närstående innebär en strukturerad genomgång av risker, en ökad förutsättning för att fatta egna informerade beslut om risksituationer och riskbeteenden relaterade till epilepsin och dess behandling, vilka kan leda till riskreduktion, jämfört om de inte får åtgärden.

Kommentar: Den strukturerade genomgången är kopplad till risker vid epilepsianfall och grundar sig på riskanalysen av personens anfalls- och livssituation.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,9 procent av 94 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2017-10-31 **Ämne: NR Epilepsi Rad CC3.9** **Strukturerad genomgång av risker vid epilepsi**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	FT	epileptic* or epilepsy or seizure* or "tonic clonic":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7975
2	FT	"sudden unexpected death" or SUDEP or "risk reduction" or "reduce risk" or "risk factor*" or "risk awareness" or "awareness of risk*" or ((fractures or falls) and prevent*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR risk*:ti (Word variations have been searched)	76578
3	FT	checklist* or check-list* or "structured follow-up" or "structured information" or "structured questionnaire*" or "structured tool*" or "structured self management" or "patient information" or "patient education" or awareness:ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR disclosure or know* or education:ti (Word variations have been searched)	28862
4		1 AND 2 AND 3, English	11 (0 relevanta)

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-10-30 **Ämne: NR Epilepsi Rad CC3.9** **Strukturerad genomgång av risker vid epilepsi**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	Mesh/FT	"Epilepsy/complications"[Majr] OR epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR tonic clonic[tiab]	169649
2	Mesh/FT	"Risk"[Mesh:NoExp] OR "Fractures, Bone/prevention and control"[Majr] OR "Accidental Falls/prevention and control"[Majr] OR Death, Sudden/prevention and control[Majr] OR sudden unexpected death[tiab] OR risk reduction[tiab] OR reduce risk[tiab] OR risk factors[tiab] OR risk awareness[tiab] OR awareness of risk*[tiab] OR risk*[ti] OR ((fractures[tiab] OR falls[tiab] OR SUDEP[tiab]) AND prevent*[tiab])	740886
3	Mesh/FT	"Patient Education as Topic"[Majr] OR "Checklist"[Majr] OR checklist*[tiab] OR check-list*[tiab] OR systematic follow-up[tiab] OR structured follow-up[tiab] OR systematic followup[tiab] OR structured information[tiab] OR structured questionnaire*[tiab] OR structured tool*[tiab] OR structured self management[tiab] OR patient information[tiab] OR patient education[tiab] OR awareness[tiab] OR disclosure[ti] OR know*[ti] OR education[ti]	384084
4		1 AND 2 AND 3 English, Danish, Swedish, Norwegian	185

Rad: C04
Tillstånd: Epilepsi, behandlad med antiepileptiska läkemedel, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Återkommande strukturerad bedömning av biverkningar

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda återkommande strukturerad bedömning av biverkningar till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi som behandlas med antiepileptiska läkemedel.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden ger förutsättningar att förbättra patientens livskvalitet. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Biverkningar är ett vanligt och betydande problem vid läkemedelsbehandling av epilepsi. Upp till 25 procent av personer med epilepsi avbryter förskriven behandling på grund av biverkningar. Biverkningar kan bidra till bristande följsamhet till behandlingen och förhindrar möjligheten att uppnå tillräckligt effektiva läkemedelsdoser. Biverkningar, tillsammans med bristande anfallskontroll, är den främsta orsaken till nedsatt livskvalitet hos personer med epilepsi. De vanligast förekommande biverkningarna är dosberoende och reversibla, det vill säga de försvinner om dosen sänks eller läkemedlet sätts ut. Exempel på dosberoende biverkningar är trötthet, huvudvärk, yrsel, balanssvårigheter, dubbelseende och kognitiva svårigheter. Hos barn är biverkningar inte alltid dosberoende och kan uppkomma efter mycket kort behandlingstid och i samband med mycket låga doser. Exempel på biverkningar hos barn är beteendeförändringar, irritabilitet och viktuppgång.

Kroniska eller sent uppträdande biverkningar utvecklas gradvis efter en längre tids användning (månader till år). Exempel på dessa biverkningar är osteopeni eller osteoporos, viktuppgång, psykiatriska tillstånd som depression och ångest eller encefalopati.

Det är viktigt att systematiskt fråga individen och eventuellt närstående om biverkningar eftersom till exempel kognitiva och psykiatriska symtom inte alltid uppmärksammas av individen själv. För barn gäller det i stället att

framför allt vara lyhörd för vårdnadshavarnas beskrivningar av biverkningarna.

Bedömning av biverkningar, samt dokumentation av åtgärd vid biverkningar av antiepileptiska läkemedel, görs vanligtvis av barnläkare, specialist i barn- och ungdomsneurologi med habilitering, neurolog eller epilepsisjuksköterska.

En återkommande genomgång bör vara strukturerad och, om lämpligt, göras med hjälp av en checklista avsedd för bedömning av biverkningar, till exempel Liverpool Adverse Event Profile (LAEP). Individuell bedömning måste alltid göras och hänsyn även tas till utvecklings- och åldersrelaterade symtom vid bedömning av biverkningar. De enskilda läkemedlens biverkningsprofiler måste uppmärksammas. Det är som regel inte motiverat med rutinmässiga laboratorieundersökningar för att leta efter biverkningar, men man bör ta ställning till om behov finns för att ta laboratorieprover (till exempel blod-, lever-, elektrolyt- och njurstatus), göra bentäthetsmätning och ta prover som relaterar till benhälsa.

Vid behandling av barn behöver vårdnadshavarna upplysas om att vara uppmärksamma på symtom som till exempel trötthet, illamående eller aptitlöshet och om att kontakta behandlande läkare.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med epilepsi, som behandlas med antiepileptiska läkemedel, leder återkommande (för barn i samband med varje besök) strukturerade bedömningar av biverkningar av antiepileptiska läkemedel och dokumentation av åtgärder vid biverkningar, jämfört med om de inte får åtgärden, till

- minskade biverkningar eftersom åtgärden ger förutsättning att identifiera allvarliga dosberoende och kroniska biverkningar (konsensus)
- minskade biverkningar eftersom åtgärden ger förutsättning att identifiera icke dosberoende biverkningar hos barn och ungdomar (konsensus)
- en ökad livskvalitet eftersom åtgärden ger förutsättning att identifiera allvarliga dosberoende och kroniska biverkningar (konsensus)
- en ökad livskvalitet eftersom åtgärden ger förutsättning att identifiera icke dosberoende biverkningar hos barn och ungdomar (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Det finns några studier som har identifierats inom detta område. I en studie av Baker et al. [1] rapporterades om olika metoder för rapportering av biverkningar, till exempel spontanrapportering, utfrågning utan checklista och olika screeninginstrument som frågeformulär och checklistor. I en italiensk

studie undersöktes sambandet mellan biverkningar och hälsorelaterad livskvalitet [2]. 809 patienter med terapiresistent epilepsi i neurologisk öppenvård besvarade validerade frågeformulär för att värdera hälsorelaterad livskvalitet (QUALIE 31), biverkningar av antiepileptika (Adverse Event Profile, AEP) och depression (Becks depressionsskala). Det finns även en liknande studie som har genomförts i USA [3].

I en randomiserad amerikansk studie undersöktes biverkningar av antiepileptika och hälsorelaterad livskvalitet [4]. 62 patienter med hög biverkningsbörda (AEP-värden >45) randomiserades till två olika grupper. I den ena gruppen hade läkaren full tillgång till AEP från varje besök, och i den andra gruppen hade läkaren inte kännedom om AEP-resultaten. En uppföljning gjordes efter fyra månader.

I en tvärsnittsstudie vid 56 neurologmottagningar i Spanien undersöktes rapportering av biverkningar vid användning av en checklista jämfört med spontanrapportering av patient [5].

I en italiensk multicenterstudie med 809 patienter med terapiresistent epilepsi, undersöktes rapportering av biverkningar vid användning av en validerad screeningmetod (AEP) jämfört med spontanrapportering [6].

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För personer med epilepsi som behandlas med antiepileptiska läkemedel, ger återkommande (för barn i samband med varje besök) strukturerade bedömningar av biverkningar av antiepileptiska läkemedel och dokumentation av åtgärder vid biverkningar, en stor effekt i form av minskade biverkningar eftersom åtgärden möjliggör identifiering av allvarliga dosberoende- och kroniska biverkningar, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 87,9 procent av 99 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För personer med epilepsi som behandlas med antiepileptiska läkemedel, ger återkommande (för barn i samband med varje besök) strukturerade bedömningar av biverkningar av antiepileptiska läkemedel och dokumentation av åtgärder vid biverkningar, en stor effekt i form av minskade biverkningar eftersom åtgärden möjliggör identifiering av icke dosberoende biverkningar hos barn och ungdomar, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 91,7 procent av 84 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: För personer med epilepsi som behandlas med antiepileptiska läkemedel, ger återkommande (för barn i samband med varje besök) struktu-

rerade bedömningar av biverkningar av antiepileptiska läkemedel och dokumentation av åtgärder vid biverkningar, en stor effekt på livskvalitet eftersom åtgärden möjliggör identifiering av allvarliga dosberoende- och kroniska biverkningar, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 88,8 procent av 98 svarande instämde i påståendet.

Påstående 4: För personer med epilepsi som behandlas med antiepileptiska läkemedel, ger återkommande (för barn i samband med varje besök) strukturerade bedömningar av biverkningar av antiepileptiska läkemedel och dokumentation av åtgärder vid biverkningar, stor effekt på livskvalitet eftersom åtgärden möjliggör identifiering av icke dosberoende biverkningar hos barn och ungdomar, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 92,9 procent av 84 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-05
Ämne: NR Epilepsi Rad CC3.5
Barn, ungdomar och vuxna som behandlas med AED, årlig genomgång av biverkningar

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH/FT	"Epilepsy"[Mesh] OR epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	202969
2	MeSH/FT	"Anticonvulsants"[Mesh] OR anticonvulsive[tiab] OR anticonvulsant*[tiab] OR antiepileptic*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab] OR anti-epileptic*[tiab]	64109
3	MeSH/FT	"Anticonvulsants/adverse effects"[Mesh] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR Side effect*[tiab] OR side event*[tiab] OR adverse drug event*[tiab] OR adverse drug reaction*[tiab] OR adverse reaction*[tiab] OR adverse event*[tiab]	433160
4	MeSH/FT	("Monitoring, Ambulatory"[Mesh] OR "Monitoring, Physiologic"[Mesh:NoExp] OR "Office Visits"[Mesh] OR "Psychiatric Status Rating Scales"[Mesh] OR Outpatients[Mesh]) AND "Surveys and Questionnaires"[Mesh]	26367
5	FT	checklist*[tiab] OR check-list*[tiab] OR treatment follow-up[tiab] OR 1-year follow-up[tiab] OR treatment followup[tiab] OR 1-year followup[tiab] OR clinical follow-up[tiab] OR clinical followup[tiab] OR patient	89575

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-05 Ämne: NR Epilepsi Rad CC3.5 Barn, ungdomar och vuxna som behandlas med AED, årlig genomgång av biverkningar			
		follow-up[tiab] OR patient followup[tiab] OR systematic follow-up[tiab] OR structured follow-up[tiab] OR systematic followup[tiab] OR structured followup[tiab] OR detailed questionnaire*[tiab] OR structured questionnaire*[tiab] OR (AEP AND Adverse Event*[tiab]) OR Adverse Event Profile[tiab] OR assessment tool*[tiab] OR structured tool*[tiab]	
6		4 OR 5	114583
7		1 AND 2 AND 3 AND 6	145
8		English, Danish, Swedish, Norwegian	139

Referenser

1. Baker, GA, Camfield, C, Camfield, P, Cramer, JA, Elger, CE, Johnson, AL, et al. Commission on Outcome Measurement in Epilepsy, 1994-1997: final report. Epilepsia. 1998; 39(2):213-31.
2. Luoni, C, Bisulli, F, Canevini, MP, De Sarro, G, Fattore, C, Galimberti, CA, et al. Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. Epilepsia. 2011; 52(12):2181-91.
3. Gilliam, F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. Neurology. 2002; 58(8 Suppl 5):S9-20.
4. Gilliam, FG, Fessler, AJ, Baker, G, Vahle, V, Carter, J, Attarian, H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. Neurology. 2004; 62(1):23-7.
5. Carreno, M, Gil-Nagel, A, Sanchez, JC, Elices, E, Serratosa, JM, Salas-Puig, J, et al. Strategies to detect adverse effects of antiepileptic drugs in clinical practice. Epilepsy & behavior : E&B. 2008; 13(1):178-83.
6. Canevini, MP, De Sarro, G, Galimberti, CA, Gatti, G, Licchetta, L, Malerba, A, et al. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. Epilepsia. 2010; 51(5):797-804.

Rad: C05
Tillstånd: Epilepsi, kvinnor i fertil ålder
Åtgärd: Information om fertilitetsaspekter inklusive preventivmedel och graviditet

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda information om fertilitetsaspekter inklusive preventivmedel och graviditet till kvinnor i fertil ålder med epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden kan minska risken för missbildningar och utvecklingsrelaterade funktionsnedsättningar hos fostret, skapa ökad trygghet för kvinnan och minska risken för oplanerad graviditet. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

De flesta kvinnor med epilepsi föder friska barn, men användning av antiepileptiska läkemedel under graviditeten kan öka risken för graviditetskomplikationer och öka risken för negativa effekter, såsom missbildningar, hos fostret. Därför är det viktigt att kvinnor i fertil ålder inte behandlas med antiepileptika läkemedel med hög risk för teratogena effekter, till exempel valproat. Om behandling med valproat inte kan undvikas är det extra viktigt med omfattande och upprepad information till den fertila kvinnan om risk för negativ påverkan på fosterutveckling under graviditet. Även de epileptiska anfallen under graviditeten innebär ökade risker för både modern och fostret varför behandling med antiepileptiska läkemedel behöver optimeras inför planerad graviditet.

Vidare kan hormonella preventivmedel interagera med vissa antiepileptiska läkemedel och därigenom påverka säkerheten för preventivmetoden liksom effekten av det antiepileptiska läkemedlet.

Åtgärden ges vanligtvis av specialist i neurologi eller barnneurologi, och kan kompletteras av en epilepsisjuksköterska. Åtgärden syftar till att informera kvinnor i fertil ålder med epilepsi om de konsekvenser som vissa antiepileptiska läkemedel kan ha på fosterutvecklingen samt informera om risker som förekommer i samband med läkemedelsbehandling och vid epileptiska anfall under graviditeten. Det är även viktigt att informera om vilka preventivmedel som interagerar med antiepileptiska läkemedel. Den

informerade individen kan sedan i samråd med gynekolog välja en preventivmetod som är kompatibel med läkemedelsbehandlingen. Information som ingår i åtgärden syftar också till att förbereda individen för handläggning under graviditeten, under och efter förlossningen samt under amningen.

Vid önskemål om att få barn behöver individen kontakta och informera sin behandlande läkare (neurologen) så att läkemedelsoptimering kan genomföras och utvärderas i god tid före konception.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För kvinnor i fertil ålder med epilepsi leder information om fertilitetsaspekter, inklusive preventivmedel och graviditet, jämfört med om de inte får åtgärden, till

- en minskad risk för oplanerade graviditeter genom lämplig kombination av preventivmedel och antiepileptiska läkemedel (konsensus)
- en ökad förutsättning för att i god tid, det vill säga före konception, planera och optimera behandling med antiepileptiska läkemedel så att risker, till exempel under graviditet och för fostret eller barnet, kan minimeras (konsensus)
- en ökad trygghet i form av ökad kunskap om risker vid behandling med antiepileptiska läkemedel före, under och efter graviditet (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Vid litteraturgenomgången identifierades några publikationer med viss relevans för frågeställningen. Till exempel identifierades två retrospektiva kohortstudier som jämför utfall av graviditet för en grupp som fått information och optimerad behandling före konception, med en grupp med oplanerad graviditet [1, 2]. Likaså identifierades en översikt som sammanfattar kvalitativa studier där man undersökt behoven av information inför graviditet för kvinnor med epilepsi [3]. Det finns även publikationer som belyser behovet av information vid användning av epilepsiläkemedel och hur det påverkar kvinnors hälsa generellt [4, 5].

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: Hos fertila kvinnor med epilepsi leder riktad genomgång om fertilitetsaspekter, inklusive graviditet och antikonception, till minskad risk för oplanerade graviditeter genom lämplig kombination av antiepileptiska och antikonceptionella läkemedel, jämfört med om de inte får åtgärden. Konsensus uppnåddes eftersom 94,4 procent av 71 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: Hos fertila kvinnor med epilepsi leder riktad genomgång om fertilitetsaspekter, inklusive graviditet och antikonception, till ökad förutsättning för att i god tid, dvs. före konception, planera och optimera behandling med antiepileptiska läkemedel så att risker, t.ex. under graviditet och för fostret eller barnet, kan minimeras, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,3 procent av 73 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: Hos fertila kvinnor med epilepsi leder riktad genomgång om fertilitetsaspekter, inklusive graviditet och antikonception, till en ökad trygghet i form av ökad kunskap om risker vid behandling med antiepileptiska läkemedel före, under och efter graviditet, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 100 procent av 73 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-01-13, uppdaterad 2018-04-12
Ämne: NR Epilepsi Rad CC1.3 Information om läkemedelsrelaterade risker och optimal läkemedelsinställning inför graviditet

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy"[Majr] OR epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab]	145611
2	Mesh/FT	"Patient Education as Topic"[Mesh] OR "Patient Medication Knowledge"[Mesh] OR "Health Knowledge, Attitudes, Practice"[Mesh] OR "Counseling"[Mesh] OR patient education*[tiab] OR education of patient*[tiab] OR patient school*[tiab] OR patient information[tiab] OR education*[ti] OR education intervention*[tiab] OR educational intervention*[tiab] OR outpatient education[tiab] OR education program*[tiab] OR educational program*[tiab] OR verbal education[tiab] OR inform*[ti] OR inform patient*[tiab] OR informed patient*[tiab] OR written information[tiab] OR information leaflet*[tiab] OR information need*[tiab] OR verbal information[tiab] OR medication information[tiab] OR drug information[tiab] OR medication knowledge[tiab] OR drug knowledge[tiab] OR knowledge[ti] OR	493426

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-01-13, uppdaterad 2018-04-12 Ämne: NR Epilepsi Rad CC1.3 Information om läkemedelsrelaterade risker och optimal läkemedelsinställning inför graviditet			
		instruction[tiab] OR planning of pregnancy[tiab] OR pregnancy planning[tiab] OR councelling[tiab] OR counceling[tiab] OR health education[tiab] OR health information[tiab]	
3	Mesh/FT	"Pregnancy/complications"[Mesh] OR "Pregnancy/ prevention and control"[Mesh] OR "Pregnancy Complications"[Mesh] OR "Pregnancy Outcome"[Mesh] OR "Preconception Care"[Mesh] OR "Contraceptive Agents"[Mesh] OR "Fertility/drug effects"[Mesh] OR ("Reproductive health"[Mesh] AND Women[Mesh]) OR pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR preconception[tiab] OR contracept*[tiab] OR (reproductive age[tiab] AND (women[tiab] OR female[tiab]))	680844
4	Mesh/FT	"Pregnancy"[Mesh] OR "Pregnancy Complications"[Mesh] OR "Pregnant Women"[Mesh] OR "Pregnancy Outcome"[Mesh] OR pregnant[tiab] OR pregnancy[tiab] OR childbearing[tiab] OR child-bearing[tiab]	911400
5		"Abnormalities, Drug-Induced"[Mesh] OR "Anticonvulsants"[Mesh] OR "Drug Interactions"[Mesh] OR Risk Factors[Mesh] OR "Risk Assessment"[MeSH Terms] OR malformation*[tiab] OR abnormalit*[tiab] OR antiepileptic*[tiab] OR anti-epileptic*[tiab] OR anti-convulsant*[tiab] OR anticonvulsant*[tiab] OR neonatal outcome*[tiab] OR teratogenic risk*[tiab] OR drug interaction*[tiab] OR medication risk*[tiab]	1442399
6		4 AND 5	116671
7		3 OR 6	704199
8		1 AND 2 AND 7 English, Danish, Swedish, Norwegian	120
9		8 AND Systematic Reviews	9
		Uppdatering 2018-04-12 Publication date from 2016-10-01	**0**

Databas: Cochrane Libray Databasleverantör: Wiley Datum: 2017-01-18, uppdaterad 2018-04-10 Ämne: NR Epilepsi Rad CC1.3 Information om läkemedelsrelaterade risker och optimal läkemedelsinställning inför graviditet			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1	Mesh	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2508
2	FT/ti, ab, kw	epileps* OR epileptic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4966
3		1 OR 2	5437
4	Mesh	MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] explode all trees	7775
5	Mesh	MeSH descriptor: [Health Knowledge, Attitudes, Practice] explode all trees	4761

Databas: Cochrane Libray Databasleverantör: Wiley Datum: 2017-01-18, uppdaterad 2018-04-10 Ämne: NR Epilepsi Rad CC1.3 Information om läkemedelsrelaterade risker och optimal läkemedelsinställning inför graviditet			
6	Mesh	MeSH descriptor: [Health Education] explode all trees	11723
7	Mesh	MeSH descriptor: [Counseling] explode all trees	4311
8	FT/ti, ab, kw	Information or education* or knowledge or counseling or counselling:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	86790
9		4 - 8 OR	87007
10	FT/ti, ab, kw	Pregnancy or pregnant or preconception or pre-conception or conception or contraceptive* or childbearing or "reproductive age":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35965
11		3 AND 9 AND 10	17 CDSR 5 CENTRAL 12
		Uppdatering 2018-04-10 11. Från 2016	9 CDSR **2** CENTRAL **7**

Referenser

1. Betts, T, Fox, C. Proactive pre-conception counselling for women with epilepsy-is it effective? Seizure. 1999; 8(6):322-7.
2. Abe, K, Hamada, H, Yamada, T, Obata-Yasuoka, M, Minakami, H, Yoshikawa, H. Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes. Seizure. 2014; 23(2):112-6.
3. McGrath, A, Sharpe, L, Lah, S, Parratt, K. Pregnancy-related knowledge and information needs of women with epilepsy: a systematic review. Epilepsy & behavior : E&B. 2014; 31:246-55.
4. Crawford, P, Hudson, S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages: results of the 'Ideal World' survey. Seizure. 2003; 12(7):502-7.
5. Pack, AM, Davis, AR, Kritzer, J, Yoon, A, Camus, A. Antiepileptic drugs: are women aware of interactions with oral contraceptives and potential teratogenicity? Epilepsy & behavior : E&B. 2009; 14(4):640-4.

Rad: C06
Tillstånd: Epilepsi, gravida kvinnor
Åtgärd: Uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi samt av en epilepsisjuksköterska

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi samt av en epilepsisjuksköterska till gravida kvinnor med epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Patientnyttan är stor eftersom åtgärden kan ge ökad förutsättning för anfallskontroll och en ökad trygghet för den gravida kvinnan och de närstående. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid behandling av epilepsi under graviditet måste riskerna för negativa effekter av epilepsiläkemedel på fostret vägas mot risker för såväl moder som foster vid okontrollerade epileptiska anfall. Risken för de negativa effekterna varierar mellan olika antiepileptiska läkemedel och är dessutom dosberoende. Den rådande strategin är att ge den behandling som krävs för att upprätthålla anfallskontroll, men med minsta möjliga exponering för fostret. Strategier för att undvika behandling med valproat under graviditet bör ha diskuterats under planeringen inför graviditet. Idealt etableras lägsta effektiva behandling i god tid före graviditeten med en för patienten dokumenterad optimal läkemedelskoncentration. Stora förändringar, såsom byte eller utsättning av läkemedel, undviks i allmänhet när kvinnan är gravid.

Serumkoncentrationen av vissa antiepileptiska läkemedel, till exempel lamotrigin, kan under graviditeten ibland sjunka så lågt som till en tredjedel av nivåerna före graviditeten, vilket kan innebära risk för försämrad anfallskontroll. Hur graviditeten påverkar läkemedelskoncentrationen i blodet varierar mellan olika personer. Förändringar i läkemedelskoncentrationen kan påvisas genom koncentrationsbestämningar, som i sin tur möjliggör dosjusteringar.

Uppföljning och bedömning av gravida kvinnor med epilepsi görs vanligtvis av en neurolog, med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi, och

kompletteras ofta av en epilepsisjuksköterska. Åtgärden innebär besök eller telefonkontakt.

Åtgärden inkluderar uppföljning av anfall, läkemedelskoncentrationer och biverkningar av behandlingen. Vidare ges stöd för att fortsätta med epilepsimedicineringen under graviditeten, hjälp för planering efter förlossningen och praktiska råd om säkerhet och barnskötsel i hemmet, inklusive samtal med partnern om vikten av att aktivt delta i spädbarnets skötsel. I åtgärden ingår även ställningstagande till insatser för att minimera anfallsprovocerande faktorer, bedömning av arbetsförmåga och eventuell sjukskrivning av den gravida kvinnan.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För gravida kvinnor med epilepsi, medför uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi samt av en epilepsisjuksköterska, jämfört med om de inte får åtgärden

- en ökad förutsättning för förbättrad anfallskontroll (konsensus)
- en minskad risk för feldosering av antiepileptiska läkemedel (konsensus)
- en ökad trygghet och minskad oro för kvinnan och hennes närstående genom att information och planering sker under graviditet och efter förlossning (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Litteraturen som exkluderades efter läsning i fulltext var inte relevant för frågeställningen [1, 2].

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För gravida kvinnor med epilepsi, medför uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet och aktuell kunskap om epilepsi, och av epilepsisjuksköterska, till ökad förutsättning för förbättrad anfallskontroll, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 100 procent av 78 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För gravida kvinnor med epilepsi, medför uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet och aktuell kunskap om epilepsi, och av epilepsisjuksköterska, till minskad risk för feldosering av antiepileptiska läkemedel, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 98,7 procent av 76 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: För gravida kvinnor med epilepsi, medför uppföljning och neurologisk bedömning av läkare med erfarenhet och aktuell kunskap om epilepsi, och av epilepsisjuksköterska, till ökad trygghet och minskad oro för kvinnan och hennes närstående genom att information och planering sker under graviditet och efter förlossning, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 98,7 procent av 78 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-18, uppdaterad 2018-04-13
Ämne: NR Epilepsi
Epilepsi, gravida kvinnor – Uppföljning och bedömning av neurolog eller specialist i barn- och ungdoms neurologi med habilitering och epilepsisjuksköterska (rad CC1.2)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy"[Majr]	110791
2	FT	epileps*[ti] OR epileptic seizure*[tiab]	54311
3		1. OR 2.	118369
4	MeSH	"Pregnant Women"[Mesh] OR "Pregnancy"[Mesh] OR "Parent-Child Relations"[Mesh] OR "Parenting"[Mesh]	847931
5	FT	pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR parent child[tiab] OR mother child[tiab] OR father child[tiab]	419085
6		4. OR 5.	932105
7	MeSH	"Anticonvulsants/administration and dosage"[Mesh] OR "Drug Monitoring"[Mesh] OR "Patient Compliance"[Mesh] OR "Counseling"[Mesh] OR "Patient Education as Topic"[Mesh] OR "Self Care"[Mesh] OR "Disease Management"[Mesh:NoExp]	241577
8	FT	drug concentration*[tiab] OR drug monitoring[tiab] OR compliance[tiab] OR adherence[tiab] OR cooperation[tiab] OR co operation[tiab] OR non compliance[tiab] OR nonadherence[tiab] OR non adherence[tiab] OR counsel*[tiab] OR information[tiab] OR support*[tiab] OR treatment[tiab] OR explanation*[tiab] OR advice[tiab] OR follow up[tiab] OR followup[tiab]	5804637
9		7. OR 8.	5913697
10		3. AND 6. AND 9.	1213
11	MeSH	"Cohort Studies"[Mesh]	1565205

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-18, uppdaterad 2018-04-13 **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, gravida kvinnor – Uppföljning och bedömning av neurolog eller specialist i barn- och ungdoms neurologi med habilitering och epilepsisjuksköterska (rad CC1.2)**			
12	FT	cohort[tiab] OR longitudinal[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab]	1133323
13		11. OR 12.	2026442
14		10. AND 13.	298
15	MeSH	"Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]	2183405
16	FT	child[tiab] OR children[tiab] OR childhood[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre-school*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR toddler*[tiab] OR preadolescen*[tiab] OR pre-adolescen*[tiab] OR infant*[tiab] OR infanc*[tiab] OR newborn*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]	1626318
17		15. OR 16.	2644336
18		14. NOT 17.	86
19		18. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	74
		Uppdatering 2018-04-13 19. AND Publication date after 2016-10-01	**6**

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience **Datum: 2016-11-22, uppdaterad 2018-04-13** **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, gravida kvinnor – Uppföljning och bedömning av neurolog eller specialist i barn- och ungdoms neurologi med habilitering och epilepsisjuksköterska (rad CC1.2)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1	MeSH	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2501
2	FT/TI FT/TI, AB, KW	epileps*:ti or "epileptic seizure*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2378
3		1. OR 2.	3775
4	MeSH	MeSH descriptor: [Pregnant Women] explode all trees	131
5	MeSH	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	6468
6	MeSH	MeSH descriptor: [Parent-Child Relations] explode all trees	1591
7	MeSH	MeSH descriptor: [Parenting] explode all trees	893
8	FT/TI, AB, KW	pregnancy or pregnant or "parent child" or "mother child" or "father child":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33940
9		OR 4 – 8	34542
10	MeSH / Qualifier	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees and with qualifier(s): [Administration & dosage - AD]	649
11	MeSH	MeSH descriptor: [Drug Monitoring] explode all trees	1391
12	MeSH	MeSH descriptor: [Patient Compliance] explode all trees	10304
13	MeSH	MeSH descriptor: [Counseling] explode all trees	4275
14	MeSH	MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] explode all trees	7723

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience **Datum: 2016-11-22, uppdaterad 2018-04-13** **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, gravida kvinnor – Uppföljning och bedömning av neurolog eller specialist i barn- och ungdoms neurologi med habilitering och epilepsisjuksköterska (rad CC1.2)**			
15	MeSH	MeSH descriptor: [Self Care] explode all trees	4812
16	MeSH	MeSH descriptor: [Disease Management] explode all trees	3114
17	FT/TI, AB, KW	"drug concentration*" or "drug monitoring" or compliance or adherence or cooperation or "co operation" or "non compliance" or nonadherence or "non adherence" or counsel* or information or support* or treatment or explanation* or advice or "follow up" or followup:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	552788
18		OR 10- 17	555926
19		3. AND 9. AND 18.	42: CDSR/5 DARE/2 Central/34
		Uppdatering 2018-04-13 19. Publication date From 2016-	12 CDSR **3** Central **9**

Databas: PsycINFO, PsycARTICLES Databasleverantör: Ebsco **Datum: 2016-11-22, uppdaterad 2018-04-13** **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, gravida kvinnor – Uppföljning och bedömning av neurolog eller specialist i barn- och ungdoms neurologi med habilitering och epilepsisjuksköterska (rad CC1.2)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	DE "Epilepsy" OR DE "Epileptic Seizures" OR DE "Experimental Epilepsy" OR DE "Lennox Gastaut Syndrome"	26,809
2	FT/TI, AB	TI (epileps* OR "epileptic seizure*") OR AB (epileps* OR "epileptic seizure*")	29,012
3		1. OR 2.	34,309
4	DE	DE "Pregnancy" OR DE "Parenting" OR DE "Parent Child Relations" OR DE "Father Child Relations" OR DE "Mother Child Relations" OR DE "Parental Attitudes"	111,721
5	FT/TI, AB	TI (pregnancy OR pregnant OR "parent child" OR "mother child" OR "father child") OR AB (pregnancy OR pregnant OR "parent child" OR "mother child" OR "father child")	60,607
6		4. OR 5.	134,088
7	DE	DE "Anticonvulsive Drugs" OR DE "Drug Dosages" OR DE "Compliance" OR DE "Counseling" OR DE "Client Education" OR DE "Treatment Compliance" OR DE "Self-Care Skills" OR DE "Disease Management"	72,773
8	FT/TI, AB	TI ("drug concentration*" OR "drug monitoring" OR compliance OR adherence OR cooperation OR "co operation" OR "non compliance" OR nonadherence OR "non adherence" OR counsel* OR information OR support* OR treatment OR explanation* OR advice OR "follow up" OR followup) OR AB ("drug concentration*" OR "drug monitoring" OR compliance OR adherence OR cooperation OR "co operation" OR "non compliance" OR nonadherence OR "non adherence" OR counsel* OR information OR support*	1,513,223

Databas: PsycINFO, PsycARTICLES Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-11-22, uppdaterad 2018-04-13 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi, gravida kvinnor – Uppföljning och bedömning av neurolog eller specialist i barn- och ungdoms neurologi med habilitering och epilepsisjuksköterska (rad CC1.2)			
		OR treatment OR explanation* OR advice OR "follow up" OR followup)	
9		7. OR 8.	1,528,314
10	DE	3. AND 6. AND 9.	506
11	ZC	(ZC "prospective study")	35,003
12	FT/TI, AB	TI (cohort OR longitudinal OR prospective OR retrospective) OR AB (cohort OR longitudinal OR prospective OR retrospective)	193,451
13		11. OR 12.	204,489
14		10. AND 13.	114
15		14. AND Limiters - Scholarly (Peer Reviewed) Journals	111
		Uppdatering 2018-04-13 15. Publication date From 2016-	**32**

Databas: Cinahl Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-11-22, uppdaterad 2018-04-13 Ämne:NR Epilepsi Epilepsi, gravida kvinnor – Uppföljning och bedömning av neurolog eller specialist i barn- och ungdoms neurologi med habilitering och epilepsisjuksköterska (rad CC1.2)			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	(MM "Epilepsy+")	5,654
2	FT/TI, AB	TI (epileps* OR "epileptic seizure*") OR AB (epileps* OR "epileptic seizure*")	6,001
3		1. OR 2.	7,676
4	DE	(MH "Expectant Parents+") OR (MH "Pregnancy+") OR (MH "Parent-Child Relations+")	123,468
5	FT/TI, AB	TI (pregnancy OR pregnant OR "parent child" OR "mother child" OR "father child") OR AB (pregnancy OR pregnant OR "parent child" OR "mother child" OR "father child")	52,871
6		4. OR 5.	135,078
7	DE	(MH "Anticonvulsants+/AD") OR (MH "Drug Monitoring") OR (MH "Patient Compliance+") OR (MH "Counseling") OR (MH "Patient Education") OR (MH "Self Care") OR (MH "Self Medication") OR (MH "Disease Management")	108,827
8	FT/TI, AB	TI ("drug concentration*" OR "drug monitoring" OR compliance OR adherence OR cooperation OR "co operation" OR "non compliance" OR nonadherence OR "non adherence" OR counsel* OR information OR support* OR treatment OR explanation* OR advice OR "follow up" OR followup) OR AB ("drug concentration*" OR "drug monitoring" OR compliance OR adherence OR cooperation OR "co operation" OR "non compliance" OR nonadherence OR "non adherence" OR counsel* OR information OR support* OR treatment OR explanation* OR advice OR "follow up" OR followup)	663,821
9		7. OR 8.	726,162

Databas: Cinahl Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-11-22, uppdaterad 2018-04-13 Ämne:NR Epilepsi Epilepsi, gravida kvinnor – Uppföljning och bedömning av neurolog eller specialist i barn- och ungdoms neurologi med habilitering och epilepsisjuksköterska (rad CC1.2)			
10		3. AND 6. AND 9.	199
11		10. AND Limiters - Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	199
12	DE	(MH "Prospective Studies+")	188,466
13	FT/TI, AB	TI (cohort OR longitudinal OR prospective OR retrospective) OR AB (cohort OR longitudinal OR prospective OR retrospective)	168,330
14		12. OR 13.	276,587
15		11. AND 14.	48
		Uppdatering 2018-04-13 11. Publication date From 2016-	**12**

Referenser

1. Qiang, JK, Nyhof-Young, J, D'Souza, R, Bui, E. Support systems of women with epilepsy in pregnancy: A retrospective needs assessment. Seizure. 2016; 36:1-3.
2. Hiilesmaa, VK, Bardy, A, Teramo, K. Obstetric outcome in women with epilepsy. Am J Obstet Gynecol. 1985; 152(5):499-504.

Rad: C07
Tillstånd: Epilepsi, dålig anfallskontroll eller samsjuklighet, ungdomar
Åtgärd: Strukturerat arbetssätt vid övergång från barn- till vuxensjukvård

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda ett strukturerat arbetssätt vid övergång från barn- till vuxensjukvård till ungdomar med epilepsi och dålig anfallskontroll eller samsjuklighet.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ökar förutsättningen för fortsatt korrekt handläggning och behandling. Patientnyttan är stor eftersom personer i behov av kontakt och uppföljning även hos andra specialiteter utanför den neurologiska vuxenvården (såsom primärvård, psykiatri och habilitering), kan remitteras direkt från barnkliniken och med adekvat information. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Cirka 12 000 barn och ungdomar i Sverige har epilepsidiagnos. Upp till två tredjedelar av barnen med epilepsi blir anfallsfria efter första eller andra läkemedlet och ett mindre antal kan så småningom sluta med läkemedelsbehandling. För minst en tredjedel är epilepsianfallen svårbehandlade. Psykiatrisk samsjuklighet samt intellektuell funktionsnedsättning och annan bestående funktionsnedsättning är vanligare hos dessa patienter.

När personen fyller 18 år flyttas vårdansvaret till vuxenkliniken. Överföringen sker under en omvälvande och sårbar period i patientens liv.

Byte av läkare och vårdteam kan därför vara påfrestande för både patient och närstående. Skillnader mellan barn- och vuxenvården avseende vem som tar hand om patientens epilepsi och eventuella funktionsnedsättningar måste vara tydliga för patient och närstående. Vuxenneurologens ansvar omfattar inte habilitering, medan barnneurologen ofta har det medicinska ansvaret för såväl epilepsisjukdomen som habiliteringen. Barnneurologer har ofta större erfarenhet av specifika epilepsisyndrom som kan innebära varaktig funktionsnedsättning. Omhändertagandet inom barnsjukvård innebär därför ofta ett mer heltäckande omhändertagande av hela familjen. Barn och ungdomar har ofta för liten kunskap om sin sjukdom. Det är viktigt att de inför överföringen till vuxenvården förbereds och personen ges förutsättningar för att

kunna börja ta ansvar för sin epilepsi och dess behandling, detta utifrån personens mognad och förutsättningar.

Överföring av information, från barn- till vuxenepilepsiteam, om patientens sjukdom och livssituation är viktigt, framför allt vid svårbehandlad epilepsi utan god anfallskontroll och vid socialt instabila familjeförhållanden. Förutom denna överföring behövs även riktade remisser från barnsjukvård ställas till de olika delarna av vuxensjukvården där patienten behöver uppföljning. Detta gäller primärvård, habilitering och andra specialister beroende på patientens sjukvårdsbehov.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För ungdomar med epilepsi, med dålig anfallskontroll och samsjuklighet, medför ett strukturerat arbetssätt, inklusive en särskilt utformad remiss, vid övergång från barn- till vuxensjukvård, jämfört med om de inte får åtgärden

- en ökad kontinuitet vilket leder till bättre förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning och behandling (konsensus)
- en stor effekt på patientnytta eftersom personer i behov av kontakt med och uppföljning hos andra specialiteter utanför den neurologiska vuxenvården kan remitteras direkt och med adekvat information, inklusive habilitering (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan. Dock har två artiklar identifierats som berör området [1, 2].

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För unga vuxna med epilepsi medför ett etablerat arbetssätt, inklusive en särskilt utformad remiss, vid övergång från barn- till vuxensjukvård, en ökad kontinuitet vilket leder till bättre förutsättningar för korrekt fortsatt handläggning och behandling, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 92,9 procent av 112 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För unga vuxna med epilepsi medför ett etablerat arbetssätt, inklusive en särskilt utformad remiss, vid övergång från barn- till vuxensjukvård, en stor effekt på patientnytta eftersom personer i behov av kontakt och

uppföljning hos subspecialiteter utanför den neurologiska vuxenvården kan remitteras direkt och med adekvat information, inklusive habilitering, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 97 procent av 101 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: Cinahl Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-12-01, uppdaterad 2018-04-13
Ämne: NR Epilepsi
Epilepsi, övergång från barn- till vuxenvård – Rutiner ska finnas kring överföring mellan barn- och vuxensjukvård (rad CC2.1)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	(MM "Epilepsy")	4,360
2	FT/TI, AB	TI (epileps* OR epileptic seizure* OR seizure*) OR AB (epileps* OR epileptic seizure* OR seizure*)	10,494
3		1. OR 2.	11,240
4	DE	MH "Health Transition" OR MH "Transitional Programs" OR MH "Continuity of Patient Care"	10,075
5	FT/TI, AB	TI ("transition to adult" OR "transitional service*" OR "transition care" OR "transitional care" OR "transition clinic*" OR "transition process*" OR "continuing care") OR AB ("transition to adult" OR "transitional service*" OR "transition care" OR "transitional care" OR "transition clinic*" OR "transition process*" OR "continuing care")	1,881
6		4. OR 5.	11,385
7		3. AND 6.	14
		Uppdatering 2018-04-13 7. Publication date From 2016-	**3**

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience
Datum: 2016-11-30, uppdaterad 2018-04-13
Ämne: NR Epilepsi
Epilepsi, övergång från barn- till vuxenvård – Rutiner ska finnas kring överföring mellan barn- och vuxensjukvård (rad CC2.1)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1	MeSH	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2506

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience **Datum: 2016-11-30, uppdaterad 2018-04-13** **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, övergång från barn- till vuxenvård – Rutiner ska finnas kring överföring mellan barn- och vuxensjukvård (rad CC2.1)**			
2	FT/TI, AB, KW	epileps* or "epileptic seizure*" or seizure*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6872
3		1. OR 2.	6916
4	MeSH	MeSH descriptor: [Transition to Adult Care] explode all trees	10
5	MeSH	MeSH descriptor: [Transitional Care] explode all trees	6
6	MeSH	MeSH descriptor: [Continuity of Patient Care] this term only	619
7	FT/TI, AB, KW	"transition to adult" or "transitional service*" or "transition care" or "transitional care" or "transition clinic*" or "transition process*" or "continuing care":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	315
8		OR 4 - 7	861
9		3. AND 8.	0
		Uppdatering 2018-04-13 9. Publication date From 2016-	**0**

Databas: PsycINFO, PsycARTICLES Databasleverantör: Ebsco **Datum: 2016-12-01, uppdaterad 2018-04-13** **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, övergång från barn- till vuxenvård – Rutiner ska finnas kring överföring mellan barn- och vuxensjukvård (rad CC2.1)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	DE "Epilepsy"	25,278
2	FT/TI, AB	TI (epileps* OR epileptic seizure* OR seizure*) OR AB (epileps* OR epileptic seizure* OR seizure*)	41,997
3		1. OR 2.	45,024
4	DE	DE "Continuum of Care"	1,497
5	FT/TI, AB	TI ("transition to adult" OR "transitional service*" OR "transition care" OR "transitional care" OR "transition clinic*" OR "transition process*" OR "continuing care") OR AB ("transition to adult" OR "transitional service*" OR "transition care" OR "transitional care" OR "transition clinic*" OR "transition process*" OR "continuing care")	2,165
6		4. OR 5.	3,490

Databas: PsycINFO, PsycARTICLES Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-12-01, uppdaterad 2018-04-13 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi, övergång från barn- till vuxenvård – Rutiner ska finnas kring överföring mellan barn- och vuxensjukvård (rad CC2.1)			
7		3. AND 6.	26
8		7. AND Limiters - Scholarly (Peer Reviewed) Journals	20
		Uppdatering 2018-04-13 8. Publication date From 2016-	**9**

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-21, uppdaterad 2018-04-13 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi, övergång från barn- till vuxenvård – Rutiner ska finnas kring överföring mellan barn- och vuxensjukvård (rad CC2.1)			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy"[Majr]	110791
2	FT	epileps*[tiab] OR epileptic seizure*[tiab] OR seizure*[tiab]	149890
3		1. OR 2.	172933
4	MeSH	"Transition to Adult Care"[Mesh] OR "Transitional Care"[Mesh] OR "Continuity of Patient Care"[Mesh:NoExp]	16748
5	FT	transition to adult[tiab] OR transitional service*[tiab] OR transition care[tiab] OR transitional care[tiab] OR transition clinic*[tiab] OR transition process*[tiab] OR continuing care[tiab]	4122
6		4. OR 5.	19910
7		3. AND 6.	104
8		7. AND Filters: Danish, English, Finnish, Norwegian, Swedish	93
		Uppdatering 2018-04-13 8. Publication date From 2016-	**12**

Referenser

1. Andrade, DM, Bassett, AS, Bercovici, E, Borlot, F, Bui, E, Camfield, P, et al. Epilepsy: Transition from pediatric to adult care. Recommendations of the Ontario epilepsy implementation task force. Epilepsia. 2017; 58(9):1502-17.
2. Brown, LW, Camfield, P, Capers, M, Cascino, G, Ciccarelli, M, de Gusmao, CM, et al. The neurologist's role in supporting transition to

adult health care: A consensus statement. Neurology. 2016; 87(8):835-40.

Rad: C10
Tillstånd: Absensepilepsi, barn
Åtgärd: Utvärdering av behandlingsresultat eller läkemedelsutsättning med stöd av EEG

Rekommendation

Bör erbjudas	**Kan erbjudas**	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda utvärdering av behandlingsresultat eller läkemedelsutsättning med stöd av EEG till barn med absensepilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan är stor eftersom åtgärden kan öka förutsättningen för att anfallsfrihet uppnås vid läkemedelsbehandling och kvarstår efter utsättning. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Absensepilepsi hos barn brukar debutera vid 4–8-årsåldern. Anfallen vid absensepilepsi är mycket korta (oftast kortare än 30 sekunder) med abrupt start och slut och kännetecknas av plötslig medvetandestörning, ibland förenad med milda automatismer och diskreta ryckningar runt ögonen. Anfallen kan komma upp till 100 gånger om dagen och kan provoceras fram av hyperventilering. När anfallet börjar avbryter barnet sin aktivitet som återtas med en gång när anfallet är över. Som regel märker inte barnet anfallen och för personer i omgivningen kan de vara svåra att uppfatta som anfall och i stället tolkas som bristande uppmärksamhet eller verklighetsflykt. Frekventa anfall kan påverka både inlärning och beteende. Typiska absenser hos barn är förenade med ett speciellt mönster på EEG (elektroencefalografi) med 3 Hz spike-and-slow-waves.

Absenser förekommer vid andra epilepsisyndrom som till exempel epilepsi med myoklona absenser och juvenil myoklon epilepsi samt absensepilepsi i ungdomsåren (juvenil form), men de är då mindre frekventa. Majoriteten får också andra typer av anfall som generaliserade tonisk-kloniska och myoklona anfall. EEG-mönstret är inte detsamma, och behandling med andra epilepsiläkemedel behövs oftast.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

- Vid utvärdering av behandling av absensepilepsi hos barn innebär EEG-undersökning en ökad säkerhet att fastställa att anfallsfrihet uppnås, jämfört med om de inte får åtgärden (konsensus).
- Vid uttrappning av antiepileptiskt läkemedel hos barn med absensepilepsi innebär EEG-undersökning en ökad säkerhet att fastställa att anfallsaktivitet (3 Hz spike-and-slow-waves) inte återkommit till följd av uttrappningen av läkemedlet, jämfört med om de inte får åtgärden (konsensus).

Vid behandling med antiepileptiska läkemedel är målet att uppnå anfallsfrihet. Vid absensepilepsi kan detta vara svårt att bedöma enbart genom observation, inte minst eftersom barnet under dagen befinner sig i olika miljöer. Kvarstående EEG-förändringar med 3 Hz spike-and-slow-waves innebär att anfallsfrihet inte har uppnåtts ochkan dessutom vara ett hinder för körkortsinnehav.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av en utvärdering av behandlingsresultat med stöd av EEG hos barn med absensepilepsi.

I den litteratursökning och kvalitets- och relevansgranskning som genomförts har inga relevanta studier identifierats. En äldre studie visade att man med EEG-undersökning kunde upptäcka anfall som inte noterats av vårdnadshavarna [1]. Det innebär att om man enbart förlitar sig på anfallsfrekvensen rapporterad av vårdnadshavarna riskerar man att kraftigt underskatta förekomsten av absenser hos barnet. I en randomiserad kontrollerad dubbelblind behandlingsstudie med personer med absensepilepsi i barndomen användes en timmes video-EEG för att mäta behandlingseffekten. Man rekommenderade en timmes vaken-EEG för att få en objektiv, pålitlig och reproducerbar utvärdering av behandlingseffekten (anfall definieras som episod 3 Hz spike-and-slow-wave aktivitet med duration ≥ 3 sekunder) [2, 3].

För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: Vid utvärdering av behandling av absensepilepsi hos barn innebär EEG-undersökning ökad säkerhet att fastställa att anfallsfrihet uppnås, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 88,5 procent av 61 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: Vid uttrappning av medicinen hos barn med absensepilepsi innebär EEG-undersökning ökad säkerhet att fastställa att anfallsaktivitet (3 Hz spike-and-slow wave) inte återkommit till följd av medicinuttrappningen, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 89,7 procent av 58 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Embase via Elsevier 17 June 2016 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsi		
1	'epilepsy'/exp/mj	134,673
2	epileptic*:ab,ti OR epileps*:ab,ti OR seizure:ab,ti OR seizures:ab,ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	237,701
3	1 OR 2	257,093
Intervention: Läkemedelsbehandling		
4	'anticonvulsive agent'/exp/dd_dt	122,647
5	'anticonvulsant therapy'/exp	7,704
6	'anticonvulsant activity'/exp	7,460
7	'drug therapy'/de	414,545
8	'epilepsy'/exp/dm_dt	45,844
9	'convulsion'/dm_dt	2,595
10	'seizure'/dm_dt	17,738
11	'benzodiazepine derivative'/exp/dd_dt	54,050
12	'immunoglobulin'/exp/dd_dt	41,764
13	'immunomodulation'/exp	61,707
14	'pyridoxine'/exp/dd_dt	7,042
15	'tetracosactide'/exp/dd_dt	442
16	'drug therapy':ab,ti OR pharmacotherapy:ab,ti OR 'pharmacologic therapy':ab,ti OR 'pharmacologic treatment':ab,ti OR 'drug management':ab,ti	83,273
17	anticonvulsants:ab,ti OR anticonvulsives:ab,ti OR antiepileptics:ab,ti OR 'anti convulsants':ab,ti OR 'anti convulsives':ab,ti OR 'anti epileptics':ab,ti	12,198
18	((anticonvulsive OR anticonvulsant OR antiepileptic OR 'anti convulsive' OR 'anti convulsant' OR 'anti epileptic') NEXT/1 (drug* OR treatment OR therapy OR agent* OR medication)):ab,ti	34,804
19	carbamazepine:ab,ti OR tegretol:ab,ti OR carbazepin:ab,ti OR epitol:ab,ti OR finlepsin:ab,ti OR neurotol:ab,ti OR amizepine:ab,ti OR hydantol:ab,ti OR antisacer:ab,ti OR dilantin:ab,ti OR epanutin:ab,ti OR diphenylhydantoin:ab,ti OR fenitoin:ab,ti OR difenin:ab,ti	445,006

Embase via Elsevier 17 June 2016 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
	OR dihydan:ab,ti OR 'sodium diphenylhydantoinate':ab,ti OR epamin:ab,ti OR 'dipropyl acetate':ab,ti OR valproate:ab,ti OR 'valproic acid':ab,ti OR ergenyl:ab,ti OR convulsofin:ab,ti OR depakene:ab,ti OR depakine:ab,ti OR depakote:ab,ti OR vupral:ab,ti OR '2-propylpentanoic acid':ab,ti OR '2 propylpentanoic acid':ab,ti OR 'propylisopropylacetic acid':ab,ti OR divalproex:ab,ti OR phenobarbitone:ab,ti OR phenobarbital:ab,ti OR 'phenylethylbarbituric acid':ab,ti OR phenemal:ab,ti OR phenylbarbital:ab,ti OR hysteps:ab,ti OR luminal:ab,ti OR gardenal:ab,ti OR timox:ab,ti OR oxcarbazepine:ab,ti OR trileptal:ab,ti OR crisomet:ab,ti OR lamictal:ab,ti OR lamiktal:ab,ti OR labileno:ab,ti OR convalis:ab,ti OR gabapentin:ab,ti OR gabapentine:ab,ti OR neurontin:ab,ti OR topamax:ab,ti OR topiramate:ab,ti OR epitomax:ab,ti OR levetiracetam:ab,ti OR etiracetam:ab,ti OR keppra:ab,ti OR zonegran:ab,ti OR zonisamide:ab,ti OR felbamate:ab,ti OR felbamyl:ab,ti OR felbatol:ab,ti OR taloxa:ab,ti OR cerebyx:ab,ti OR prodilantin:ab,ti OR fosphenytoin:ab,ti OR sultiam:ab,ti OR ospolot:ab,ti OR pregabalin:ab,ti OR lyrica:ab,ti OR vigabatrin:ab,ti OR sabril:ab,ti OR sabrilex:ab,ti OR lacosamide:ab,ti OR vimpat:ab,ti OR ethosuximide:ab,ti OR emeside:ab,ti OR suxilep:ab,ti OR suksilep:ab,ti OR petnidan:ab,ti OR pyknolepsinum:ab,ti OR zarontin:ab,ti OR ethosuccimid:ab,ti OR ethylmethylsuccimide:ab,ti OR ethymal:ab,ti OR 'eslicarbazepine acetate':ab,ti OR aptiom:ab,ti OR zebinix:ab,ti OR stiripentol:ab,ti OR immunoglobulin*:ab,ti OR immunomodulatory:ab,ti OR immunomodulation*:ab,ti OR remacemide:ab,ti OR ryridoxine:ab,ti OR pyridoxine:ab,ti OR pyridoxol:ab,ti OR rodex:ab,ti OR cortrosyn:ab,ti OR cortosyn:ab,ti OR acth:ab,ti OR tetracosactide:ab,ti OR tetracosactrin:ab,ti OR tetracosapeptide:ab,ti OR rufinamide:ab,ti OR etigabine:ab,ti OR perampanel:ab,ti OR ezogabine:ab,ti OR retigabine:ab,ti OR harkoseride:ab,ti OR phenytoin:ab,ti OR diphenin:ab,ti OR hydantoin:ab,ti OR midazolam:ab,ti OR lorazepam:ab,ti OR clonazepam:ab,ti OR diazepam:ab,ti OR clobazam:ab,ti	
20	5-20 (OR)	1,084,337
Combined sets		
21	4 AND 21	86,925
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications)		
22	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,419,380
Limits: Publication Type, Language, Human studies		
23	[article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim	21,651,623
24	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	25,015,270
25	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	5,978,089

Embase via Elsevier 17 June 2016 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
26	(21 AND 22 AND 23 AND 24) NOT 25	3,744

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL) **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
	Search terms	Items found
Population: XX		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2449
2	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil next spasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7227
3	1 OR 2	7239
Intervention: XX / Index test: XX		
4	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]	1449
5	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	126818
6	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees	2225
7	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	745
8	MeSH descriptor: [Phenytoin] explode all trees	528
9	MeSH descriptor: [Valproic Acid] explode all trees	733
10	MeSH descriptor: [Phenobarbital] explode all trees	443
11	MeSH descriptor: [Pregabalin] explode all trees	268
12	MeSH descriptor: [Vigabatrin] explode all trees	118
13	MeSH descriptor: [Ethosuximide] explode all trees	11
14	MeSH descriptor: [Diazepam] explode all trees	1877
15	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees	8125
16	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	5046
17	MeSH descriptor: [Immunomodulation] explode all trees	7881
18	MeSH descriptor: [Pyridoxine] explode all trees	323
19	MeSH descriptor: [Cosyntropin] explode all trees	83
20	carbamazepine or tegretol or carbazepin or epitol or finlepsin or neurotol or amizepine or hydantol or antisacer or dilantin or phenytoin or epanutin or diphenylhydantoin or fenitoin or difenin or dihydan or "sodium diphenylhydantoinate" or epamin or "dipropyl acetate" or valproate or "valproic acid" or ergenyl or convulsofin or depakene or depakine or depakote or vupral or "2-propylpentanoic acid" or "2 propylpentanoic acid" or "propylisopropylacetic acid" or divalproex or phenobarbitone or phenobarbital or "phenylethylbarbituric acid" or phenemal or phenylbarbital or hysteps or luminal or gardenal or timox or oxcarbazepine or lamotrigine or trileptal or crisomet or lamictal or lamiktal or labileno or convalis or gabapentin or gabapentine or neurontin or topamax or topiramate or epitomax or levetiracetam or etiracetam or keppra or zonegran or zonisamide or felbamate or felbamyl or felbatol or taloxa or midazolam or lorazepam or clonazepam or diazepam or clobazam or cerebyx or prodilantin or fosphenytoin or Sultiam or ospolot or sul-	33480

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL) **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
	thiame or Pregabalin or lyrica or Vigabatrin or sabril or sabrilex or Lacosamide or vimpat or ethosuximide or emeside or suxilep or suksilep or petnidan or pyknolepsinum or zarontin or ethosuccimid or ethylmethylsuccimide or ethymal or "eslicarbazepine acetate" or aptiom or zebinix or stiripentol or immunoglobulin* or immunomodulatory or immunomodulation* or remacemide or ryridoxine or pyridoxine or pyridoxol or rodex or cortrosyn or ezogabine or cortosyn or ACTH or tetracosactide or tetracosactrin or tetracosapeptide or rufinamide or etigabine or perampanel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
21	anticonvulsants or anticonvulsives or antiepileptics or anti next convulsant* or anti next convulsive* or anti next epileptic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2615
22	(anticonvulsive or anticonvulsant or antiepileptic or "anti convulsive" or "anti convulsant" or "anti epileptic") next (drug* or treatment or therapy or agent* or medication):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1951
23	4-22 (OR)	163765
Combined sets		
24	1 AND 2 AND 3	Central/ 3986
Limits		
25	pubmed or embase:an (Word variations have been searched)	670296
26	HS-HANDSRCH (Word variations have been searched)	175020
27	(24 NOT 25) OR (24 AND 26)	Central/ 1305

PubMed via NLM 26 May 2016 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsi		
1	"Epilepsy"[Mesh]	139215
2	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	171533
3	1 OR 2	198057
Intervention: Läkemedelsbehandling – förebyggande och akut vid anfall (termer för läkemedelsbehandling)		
4	"Drug Therapy"[Mesh] OR "Epilepsy/drug therapy"[Mesh]	1163673
5	drug therapy[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR drug management[tiab]	71090
Intervention: Läkemedelsbehandling – förebyggande och akut vid anfall (termer för läkemedelsgrupper/typer)		

PubMed via NLM 26 May 2016 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
6	"Anticonvulsants"[Mesh] OR "Anticonvulsants" [Pharmacological Action][1]	137965
7	((anticonvulsants[tiab] OR anticonvulsives[tiab] OR antiepileptics[tiab] OR anti convulsants[tiab] OR anti convulsives[tiab] OR anti epileptics[tiab])) OR ((anticonvulsive[tiab] OR anticonvulsant[tiab] OR antiepileptic[tiab] OR anti convulsive*[tiab] OR anti convulsant[tiab] OR anti epileptic[tiab]) AND (drug*[tiab] OR treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR agent*[tiab] OR medication[tiab]))	86417
Intervention: Läkemedelsbehandling – förebyggande och akut vid anfall (termer för läkemedel)		
8	"Benzodiazepines"[Mesh] OR "eslicarbazepine acetate" [Supplementary Concept] OR "Immunoglobulins/therapeutic use"[Mesh] OR "Immunomodulation"[Mesh] OR "S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol" [Supplementary Concept] OR "Pyridoxine"[Mesh] OR "Cosyntropin"[Mesh] OR "perampanel" [Supplementary Concept] OR "rufinamide" [Supplementary Concept] OR "Propofol"[Mesh]	438071
9	(carbamazepine[tiab] OR tegretol[tiab] OR carbazepin[tiab] OR epitol[tiab] OR finlepsin[tiab] OR neurotol[tiab] OR amizepine[tiab] OR hydantol[tiab] OR antisacer[tiab] OR dilantin[tiab] OR phenytoin[tiab] OR epanutin[tiab] OR diphenylhydantoin[tiab] OR fenitoin[tiab] OR difenin[tiab] OR dihydan[tiab] OR sodium diphenylhydantoinate[tiab] OR epamin[tiab] OR dipropyl acetate[tiab] OR valproate[tiab] OR valproic acid[tiab] OR ergenyl[tiab] OR convulsofin[tiab] OR depakene[tiab] OR depakine[tiab] OR depakote[tiab] OR vupral[tiab] OR 2-propylpentanoic acid[tiab] OR 2 propylpentanoic acid[tiab] OR propylisopropylacetic acid[tiab] OR divalproex[tiab] OR phenobarbitone[tiab] OR phenobarbital[tiab] OR phenylethylbarbituric acid[tiab] OR phenemal[tiab] OR phenylbarbital[tiab] OR hysteps[tiab] OR luminal[tiab] OR gardenal[tiab] OR timox[tiab] OR oxcarbazepine[tiab] OR trileptal[tiab] OR crisomet[tiab] OR lamictal[tiab] OR lamiktal[tiab] OR labileno[tiab] OR convalis[tiab] OR gabapentin[tiab] OR gabapentine[tiab] OR neurontin[tiab] OR topamax[tiab] OR topiramate[tiab] OR epitomax[tiab] OR levetiracetam[tiab] OR etiracetam[tiab] OR keppra[tiab] OR zonegran[tiab] OR zonisamide[tiab] OR felbamate[tiab] OR felbamyl[tiab] OR felbatol[tiab] OR taloxa[tiab] OR midazolam[tiab] OR lorazepam[tiab] OR clonazepam[tiab] OR diazepam[tiab] OR clobazam[tiab] OR cerebyx[tiab] OR prodilantin[tiab] OR fosphenytoin[tiab] OR Sultiam[tiab] OR ospolot[tiab] OR Pregabalin[tiab] OR lyrica[tiab] OR Vigabatrin[tiab] OR sabril[tiab] OR sabrilex[tiab] OR Lacosamide[tiab] OR vimpat[tiab] OR ethosuximide[tiab] OR emeside[tiab] OR suxilep[tiab] OR suksilep[tiab] OR petnidan[tiab] OR pyknolepsinum[tiab] OR zarontin[tiab] OR ethosuccimid[tiab] OR ethylmethylsuccimide[tiab]	353371

[1] ("Carbamazepine"[Mesh] OR "Phenytoin"[Mesh] OR "Valproic Acid"[Mesh] OR "Phenobarbital"[Mesh] OR "oxcarbazepine" [Supplementary Concept] OR "lamotrigine" [Supplementary Concept] OR "gabapentin" [Supplementary Concept] OR "topiramate" [Supplementary Concept] OR "etiracetam" [Supplementary Concept] OR "zonisamide" [Supplementary Concept] OR "felbamate" [Supplementary Concept] OR "fosphenytoin" [Supplementary Concept] OR "sulthiame" [Supplementary Concept] OR "Pregabalin"[Mesh] OR "Vigabatrin"[Mesh] OR "lacosamide" [Supplementary Concept] OR "Ethosuximide"[Mesh] OR "stiripentol" [Supplementary Concept] OR "remacemide" [Supplementary Concept] OR "ezogabine" [Supplementary Concept] OR "Diazepam"[Mesh] OR "Thiopental"[Mesh]

PubMed via NLM 26 May 2016 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
	OR ethymal[tiab] OR eslicarbazepine acetate[tiab] OR aptiom[tiab] OR zebinix[tiab] OR stiripentol[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulatory[tiab] OR immunomodulation*[tiab] OR remacemide[tiab] OR ryridoxine[tiab] OR pyridoxine[tiab] OR pyridoxol[tiab] OR rodex[tiab] OR cortrosyn[tiab] OR cortosyn[tiab] OR ACTH[tiab] OR tetracosactide[tiab] OR tetracosactrin[tiab] OR tetracosapeptide[tiab] OR rufinamide[tiab] OR etigabine[tiab] OR perampanel[tiab] OR thiopentone[tiab] OR thiopentobarbital[tiab] OR penthiobarbital[tiab] OR thiomebumal[tiab] OR nesdonal[tiab] OR pentothal[tiab] OR sodipental[tiab] OR tiobarbital[tiab] OR trapanal[tiab] OR bomathal[tiab] OR thionembutal[tiab] OR disoprofol[tiab] OR 2,6 diisopropylphenol[tiab] OR diprivan[tiab] OR propofol[tiab] OR disoprivan[tiab] OR fresofol[tiab] OR ivofol[tiab] OR recofol[tiab] OR aquafol[tiab])	
10	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	1888446
Combined sets		
11	3 AND 10	62997
Study types: randomised controlled trials (filter: baserat på PubMed Clinical Queries specific/narrow)		
12	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	454390
Limits: Language		
13	Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
14	11 AND 12 AND 13	1799

Referenser

1. Browne, TR, Dreifuss, FE, Penry, JK, Porter, RJ, White, BG. Clinical and EEG estimates of absence seizure frequency. Arch Neurol. 1983; 40(8):469-72.
2. Glauser, TA, Cnaan, A, Shinnar, S, Hirtz, DG, Dlugos, D, Masur, D, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. N Engl J Med. 2010; 362(9):790-9.
3. Glauser, TA, Cnaan, A, Shinnar, S, Hirtz, DG, Dlugos, D, Masur, D, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. Epilepsia. 2013; 54(1):141-55.

Rad: C12
Tillstånd: Epilepsi med epilepsirelaterade psykosociala eller kognitiva svårigheter, vuxna
Åtgärd: Multiprofessionellt team inom epilepsivården

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 **2** 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda multiprofessionellt team inom epilepsivården till vuxna med epilepsi och epilepsirelaterade psykosociala eller kognitiva svårigheter.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden ger ökade förutsättningar för korrekt handläggning eller behandling, en mer individanpassad vård och ett helhetsomhändertagande. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Epilepsidiagnosen påverkar ofta personen på flera olika sätt. Det kan innebära kognitiva och sociala svårigheter, fysisk och psykisk ohälsa eller stor oro hos närstående. För personer med epilepsi och epilepsirelaterade psykosociala eller kognitiva svårigheter är enbart medicinsk vård oftast inte tillräckligt. Epilepsivården behöver omfatta flera dimensioner och kunskapsområden. Epilepsins komplexitet gör att behovet av multiprofessionell kunskap och multiprofessionellt omhändertagande är stort.

Ett team bestående av neurolog, epilepsisjuksköterska, neuropsykolog, psykolog, kurator, psykiater och arbetsterapeut har möjlighet att identifiera personens behov av vård, rehabilitering eller habilitering, upprätta en personcentrerad eller familjecentrerad åtgärdsplan samt följa upp och fullfölja planerad behandling. Teamet möts vid regelbundna konferenser för att samordna insatser från de olika professionerna som ingår i teamet.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med epilepsi, i behov av teamomhändertagande, det vill säga med epilepsirelaterade psykosociala eller kognitiva svårigheter, medför ett multiprofessionellt team inom epilepsivården, jämfört med om de enbart träffar läkare med erfarenhet av epilepsi

- att en ökad andel får bättre, mer individanpassad vård, i form av till exempel kognitiv bedömning (konsensus)
- en ökad möjlighet att hantera och kompensera för negativa konsekvenser av epilepsin (konsensus)
- en ökad förutsättning för korrekt handläggning och strukturerat stöd i myndighetskontakter, information om samhällets stödinsatser, stöd till närstående och hjälp kring säkerhetsaspekter (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För vuxna med epilepsi, i behov av teamomhändertagande, dvs. med epilepsirelaterade psykosociala eller kognitiva svårigheter, medför tillgång till ett multidisciplinärt team inom epilepsivården att en stor andel får bättre, mer individanpassad vård, i form av t.ex. kognitiv bedömning, jämfört med om de enbart träffar läkare med erfarenhet av epilepsi.

Konsensus uppnåddes eftersom 96,7 procent av 91 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För vuxna med epilepsi, i behov av teamomhändertagande, dvs. med epilepsirelaterade psykosociala eller kognitiva svårigheter, medför tillgång till ett multidisciplinärt team inom epilepsivården en stor effekt på möjligheten att hantera och kompensera för negativa konsekvenser av epilepsin, jämfört med om de enbart träffar läkare med erfarenhet av epilepsi.

Konsensus uppnåddes eftersom 95,5 procent av 88 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: För vuxna med epilepsi, i behov av teamomhändertagande, dvs. med epilepsirelaterade psykosociala eller kognitiva svårigheter, medför tillgång till ett multidisciplinärt team inom epilepsivården en ökad förutsättning för korrekt handläggning och strukturerat stöd i myndighetskontakter, information om samhällets stödinsatser, stöd till närstående och hjälp kring säkerhetsaspekter, jämfört med om de enbart träffar läkare med erfarenhet av epilepsi.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,8 procent av 92 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Det saknas studier för att vägleda bedömningen av kostnadseffektivitet för multiprofessionellt team inom epilepsivården för vuxna med epilepsi och epilepsirelaterade psykosociala eller kognitiva svårigheter.

En sammanställning av personalkostnader för ett multiprofessionellt team pekar på att personalkostnaden per patient och år kan vara omkring 900 kronor per vuxen med epilepsi. Kostnaden är att betrakta som osäker.

Den totala personalkostnaden för åtgärden kan också ses i relation till att beprövad erfarenhet visar på att ett multiprofessionellt teamomhändertagande för personer med epilepsi ger bättre och mer individanpassad vård, ger ökad möjlighet att hantera negativa konsekvenser av epilepsi samt ökar förutsättningarna för korrekt handläggning och strukturerat stöd i bland annat myndighetskontakter, enligt Socialstyrelsens systematiska konsensusförfarande.

Litteratursökning

Databas: Cinahl Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-12-02, uppdaterad 2018-04-13
Ämne: NR Epilepsi
Epilepsi hos vuxna, behov av teamomhändertangande – Teamomhändertagande (rad CC6.1)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	(MM "Epilepsy")	4,361
2	FT/TI	TI epilep*	4,691
3		1. OR 2.	5,968
4	DE	(MH "Multidisciplinary Care Team") OR (MH "Interprofessional Relations+") OR (MH "Health Care Delivery, Integrated")	46,163
5	FT/TI FT/TI, AB	TI team* OR TI ("care team*" OR crossdisciplinary OR "cross-disciplinary" OR crossprofessional OR "cross-professional" OR "health care team*" OR "healthcare team*" OR "integrated care" OR "integrated disease management" OR "integrated management" OR "inter disciplinary" OR interdisciplinary OR interprofessional OR "inter-professional" OR "multi diciplinary" OR multidisciplinary OR multiprofessional OR "multi-professional" OR "patient center*" OR "patient centre*" OR "patient focus*" OR "rehabilitation team*" OR "team care" OR "trans disciplinary" OR transdisciplinary OR "multi-speciality team*") OR AB ("care team*" OR crossdisciplinary OR "cross-disciplinary" OR crossprofessional OR "cross-professional" OR "health care team*" OR "healthcare team*" OR "integrated care" OR "integrated disease management" OR "integrated management" OR "inter disciplinary" OR interdisciplinary OR interprofessional OR "inter-professional" OR "multi diciplinary" OR multidisciplinary OR multiprofessional OR "multi-professional" OR "patient center*" OR "patient centre*" OR "patient focus*" OR "rehabilitation team*" OR "team care" OR "trans disciplinary" OR transdisciplinary OR "multi-speciality team*")	49,970
6		4. OR 5.	82,477

Databas: Cinahl Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-12-02, uppdaterad 2018-04-13 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi hos vuxna, behov av teamomhändertangande – Teamomhändertagande (rad CC6.1)			
7	DE	(MH "Adolescence") OR (MH "Child") OR (MH "Child, Preschool") OR (MH "Infant") OR (MH "Infant, New-born") OR (MH "Minors (Legal)")	458,088
8	FT/TI, AB	TI (child OR children OR childhood OR preschool* OR "pre-school*" OR boy* OR girl* OR toddler* OR adolescen* OR preadolescen* OR "pre-adolescen*" OR teen OR teenager* OR infant* OR infanc* OR newborn* OR baby OR babies) OR AB (child OR children OR childhood OR preschool* OR "pre-school*" OR boy* OR girl* OR toddler* OR adolescen* OR preadolescen* OR "pre-adolescen*" OR teen OR teenager* OR infant* OR infanc* OR newborn* OR baby OR babies)	290,067
9		7. OR 8.	530,597
10		(3. AND 6.) NOT 9.	40
11		10. AND Limiters - Peer Reviewed; Language: Danish, English, Norwegian, Swedish	33
		Uppdatering 2018-04-13 11. Publication date From 2016-	**5**

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2016-12-01, uppdaterad 2018-04-13 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi hos vuxna, behov av teamomhändertangande – Teamomhändertagande (rad CC6.1)			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1	MeSH	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2506
2	FT/TI, AB, KW	epileps* or epileptic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5074
3		1. OR 2.	5495
4	MeSH	MeSH descriptor: [Interdisciplinary Communication] explode all trees	222
5	MeSH	MeSH descriptor: [Interprofessional Relations] explode all trees	521
6	MeSH	MeSH descriptor: [Patient Care Team] explode all trees	1654
7	MeSH	MeSH descriptor: [Delivery of Health Care, Integrated] this term only	335
8	FT/TI FT/TI, AB, KW	team*:ti or "care team*" or crossdisciplinary or "cross-disciplinary" or crossprofessional or "cross-professional" or "health care team*" or "healthcare team*" or "integrated care" or "integrated disease management" or "integrated management" or "inter disciplinary" or interdisciplinary or interprofessional or "inter-professional" or "multi diciplinary" or multidisciplinary or multiprofessional or "multi-professional" or "patient center*" or "patient centre*" or "patient focus*" or "rehabilitation team*" or "team care" or "trans disciplinary" or transdisciplinary or "multi-speciality team*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7831
9		{OR #4-#8}	8039
10		MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	87542

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience **Datum: 2016-12-01, uppdaterad 2018-04-13** **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi hos vuxna, behov av teamomhändertangande – Teamomhändertagande (rad CC6.1)**			
11		MeSH descriptor: [Child] explode all trees	208
12		MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	14681
13	FT/TI, AB, KW	child or children or childhood or preschool* or "pre-school*" or boy* or girl* or toddler* or adolescen* or preadolescen* or "pre-adolescen*" or teen or teen-ager* or infant* or infanc* or newborn* or baby or babies:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	189066
14		{OR #10-#13}	189066
15		(3. AND 9.) NOT 14.	14: CDSR/1 DARE/0 HTA/0 Central/12
		Uppdatering 2018-04-13 Publication date From 2016-	3 Central **3**

Databas: PsycINFO, PsycARTICLES Databasleverantör: Ebsco **Datum: 2016-12-02, uppdaterad 2018-04-13** **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi hos vuxna, behov av teamomhändertangande – Teamomhändertagande (rad CC6.1)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	DE "Epilepsy"	25,278
2	FT/TI	TI epilep*	18,666
3		1. OR 2.	18,666
4	DE	DE "Interdisciplinary Treatment Approach"	6,791
5	FT/TI FT/TI, AB	TI team* OR TI ("care team*" OR crossdisciplinary OR "cross-disciplinary" OR crossprofessional OR "cross-professional" OR "health care team*" OR "healthcare team*" OR "integrated care" OR "integrated disease management" OR "integrated management" OR "in-ter disciplinary" OR interdisciplinary OR interprofes-sional OR "inter-professional" OR "multi diciplinary" OR multidisciplinary OR multiprofessional OR "multi-pro-fessional" OR "patient center*" OR "patient centre*" OR "patient focus*" OR "rehabilitation team*" OR "team care" OR "trans disciplinary" OR transdiscipli-nary OR "multi-speciality team*") OR AB ("care team*" OR crossdisciplinary OR "cross-disciplinary" OR crossprofessional OR "cross-professional" OR "health care team*" OR "healthcare team*" OR "integrated care" OR "integrated disease management" OR "in-tegrated management" OR "inter disciplinary" OR in-terdisciplinary OR interprofessional OR "inter-profes-sional" OR "multi diciplinary" OR multidisciplinary OR multiprofessional OR "multi-professional" OR "patient center*" OR "patient centre*" OR "patient focus*" OR "rehabilitation team*" OR "team care" OR "trans disci-plinary" OR transdisciplinary OR "multi-speciality team*")	59,187
6		4. OR 5.	62,065
7	FT	child* OR adolesc*	1,002,000

Databas: PsycINFO, PsycARTICLES Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-12-02, uppdaterad 2018-04-13 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi hos vuxna, behov av teamomhändertangande – Teamomhändertagande (rad CC6.1)			
8		(3. AND 6.) NOT 7.	116
9		8. AND Limiters - Scholarly (Peer Reviewed) Journals	108
		Uppdatering 2018-04-13 Publication date From 2016-	**18**

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-21, uppdaterad 2018-04-13 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi hos vuxna, behov av teamomhändertangande – Teamomhändertagande (rad CC6.1)			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy"[Majr]	110791
2	FT	epileps*[ti]	47524
3		1. OR 2.	115816
4	MeSH	"Interdisciplinary Communication"[Mesh] OR "Inter-professional Relations"[Mesh] OR Patient Care Team[MeSH] OR "Delivery of Health Care, Integrated"[Mesh:NoExp]	120386
5	FT/TI, AB	crossdisciplinary[tiab] OR cross-disciplinary[tiab] OR crossprofessional[tiab] OR cross-professional[tiab] OR health care team*[tiab] OR healthcare team*[tiab] OR integrated care[tiab] OR integrated disease management[tiab] OR integrated management[tiab] OR inter disciplinary[tiab] OR interdisciplinary[tiab] OR interprofessional[tiab] OR inter-professional[tiab] OR multi diciplinary[tiab] OR multidisciplinary[tiab] OR multiprofessional[tiab] OR multi-professional[tiab] OR rehabilitation team*[tiab] OR team care[tiab] OR trans disciplinary[tiab] OR transdisciplinary[tiab] OR team*[ti]	120160
6		4. OR 5.	211536
7	MeSH	"Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]	3110434
8	FT	child[tiab] OR children[tiab] OR childhood[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre-school*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR toddler*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR preadolescen*[tiab] OR pre-adolescen*[tiab] OR teen[tiab] OR teenager*[tiab] OR infant*[tiab] OR infanc*[tiab] OR newborn*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]	1737424
9		7. OR 8.	3527521
10		3. AND 6.	616
11		10. NOT 9.	321
12	MeSH	"Nurse Clinicians"[Mesh] OR "Occupational Therapy"[Mesh]	19234
13	FT	epilepsy nurse*[tiab] OR epilepsy nursing[tiab] OR nurse specialist*[tiab] OR epileptologist*[tiab] OR neurologist*[tiab] OR neuropsychologist*[tiab] OR occupational therapist*[tiab] OR psychiatrist*[tiab] OR social worker*[tiab]	47661
14		12. OR 13.	62904
15		11. AND 14.	52

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-21, uppdaterad 2018-04-13 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi hos vuxna, behov av teamomhändertangande – Teamomhändertagande (rad CC6.1)			
16		15. AND Filters: Danish, English, Finnish, Norwegian, Swedish	39
		Uppdatering 2018-04-13 Publication date From 2016-10-01	**4**

Rad: C13
Tillstånd: Epilepsi, barn och ungdomar
Åtgärd: Multiprofessionellt team inom epilepsivården

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 **2** 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda multiprofessionellt team inom epilepsivården till barn och ungdomar med epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden ger ökade förutsättningar för korrekt handläggning eller behandling, en mer individanpassad vård och ett helhetsomhändertagande. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Cirka 12 000 barn och ungdomar i Sverige har epilepsidiagnos. Upp till två tredjedelar av barnen med epilepsi blir anfallsfria efter första eller andra läkemedlet och ett mindre antal kan så småningom sluta med läkemedelsbehandling. För minst en tredjedel är epilepsianfallen svårbehandlade och det kan bli aktuellt att prova flera läkemedel eller ta ställning till avancerad utredning. Epilepsidiagnosen påverkar ofta personen på flera olika sätt även om epilepsin är välbehandlad. Det kan innebära kognitiva och sociala svårigheter, fysisk och psykisk ohälsa eller stor oro hos närstående. Samsjuklighet i form av psykiatrisk avvikelse, intellektuell eller/och motorisk funktionsnedsättning är vanligare, framför allt hos barn med svårbehandlade epilepsianfall. Epilepsivården behöver omfatta flera dimensioner och kunskapsområden. Epilepsins komplexitet gör att behovet av multiprofessionell kunskap och multiprofessionellt omhändertagande är stort.

Ett epilepsiteam består av barnläkare eller specialist i barn- och ungdomsneurologi med habilitering, epilepsisjuksköterska, neuropsykolog, psykolog, logoped, kurator, fysioterapeut, arbetsterapeut. Vid behov finns det även tillgång till barnpsykiatriker eller specialpedagog.

Teamet har möjlighet att identifiera och vid behov behandla barnets eller ungdomens och familjens problem och vid behov remittera vidare. Teamet möts via regelbundna teamkonferenser och upprättar en individuell åtgärdsplan samt följer upp och fullföljer planerad behandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn och ungdomar med epilepsi ger ett multiprofessionellt team inom epilepsivården, jämfört med om de enbart träffar läkare med erfarenhet av epilepsi

- en ökad förutsättning för fortsatt korrekt handläggning eller behandling (konsensus)
- en ökad effekt på livskvalitet och ökad möjlighet till anfallskontroll (konsensus)
- en ökad möjlighet till bättre, mer individanpassad vård (konsensus)
- en ökad förutsättning för ett helhetsomhändertagande vilket leder till att barn, ungdomar och vårdnadshavare får möjlighet att bättre kunna hantera sjukdomen och livssituationen (konsensus)
- en ökad förutsättning för korrekt handläggning och strukturerat stöd i myndighetskontakter, information om samhällets stödinsatser, stöd till närstående och hjälp kring säkerhetsaspekter (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För barn och ungdomar med epilepsi, i behov av teamomhändertagande, medför tillgång till ett multidisciplinärt team inom epilepsivården en ökad förutsättning för fortsatt korrekt handläggning eller behandling, jämfört med om de enbart träffar läkare med erfarenhet av epilepsi.

Konsensus uppnåddes eftersom 93,8 procent av 96 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För barn och ungdomar med epilepsi, i behov av teamomhändertagande, medför tillgång till ett multidisciplinärt team inom epilepsivården en stor effekt på livskvalitet och ökad möjlighet till anfallskontroll, jämfört med om de enbart träffar läkare med erfarenhet av epilepsi.

Konsensus uppnåddes eftersom 88,5 procent av 87 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: För barn och ungdomar med epilepsi, i behov av teamomhändertagande, medför tillgång till ett multidisciplinärt team inom epilepsivården en stor möjlighet till bättre, mer individanpassad vård, jämfört med om de enbart träffar läkare med erfarenhet av epilepsi.

Konsensus uppnåddes eftersom 94,4 procent av 90 svarande instämde i påståendet.

Påstående 4: För barn och ungdomar med epilepsi, i behov av teamomhändertagande, medför tillgång till ett multidisciplinärt team inom epilepsivården en ökad förutsättning för ett helhetsomhändertagande vilket leder till att barn, ungdomar och föräldrar får möjligheten att kunna hantera sjukdomen och livssituationen, jämfört med om de enbart träffar läkare med erfarenhet av epilepsi.

Konsensus uppnåddes eftersom 100 procent av 94 svarande instämde i påståendet.

Påstående 5: För barn och ungdomar med epilepsi, i behov av teamomhändertagande, medför tillgång till ett multidisciplinärt team inom epilepsivården en ökad förutsättning för korrekt handläggning och strukturerat stöd i myndighetskontakter, information om samhällets stödinsatser, stöd till närstående och hjälp kring säkerhetsaspekter, jämfört med om de enbart träffar läkare med erfarenhet av epilepsi.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,8 procent av 93 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Det saknas studier för att vägleda bedömningen av kostnadseffektivitet för multiprofessionellt team inom epilepsivården för barn och ungdomar med epilepsi.

En sammanställning av personalkostnader för ett multiprofessionellt team pekar på att personalkostnaden per patient och år kan vara omkring 3 500 kronor per barn eller ungdom med epilepsi. Den siffran är högre än motsvarande siffra för vuxna på grund av en förhållandevis större bemanning för barn och ungdomar samt att kontakt med ett multiprofessionellt team bör erbjudas till alla barn med epilepsi. Kostnaden är att betrakta som osäker.

Den totala personalkostnaden för åtgärden kan också ses i relation till att beprövad erfarenhet visar på att ett multiprofessionellt teamomhändertagande för personer med epilepsi ger bättre och mer individanpassad vård, är bättre på att hantera negativa konsekvenser av epilepsi samt ökar förutsättningarna för korrekt handläggning och strukturerat stöd i bland annat myndighetskontakter, enligt Socialstyrelsens systematiska konsensusförfarande.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-01, uppdaterad 2018-04-13 **Ämne: NR Epilepsi** **Barn och ungdomar (2-18 år) med epilepsi, i behov av teamomhändertagande – Teamomhändertagande (rad CC6.2)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy"[Majr]	110791
2	FT	epilepsy in childhood[tiab] OR epilepsy in children[tiab] OR epilepsy in infancy[tiab] OR epileps*[ti] OR epileptic seizure*[tiab]	58210
3		1. OR 2.	120067
4	MeSH	"Interdisciplinary Communication"[Mesh] OR "Interprofessional Relations"[Mesh] OR Patient Care Team[MeSH] OR "Delivery of Health Care, Integrated"[Mesh:NoExp]	120386
5	FT	epilepsy team*[tiab] OR crossdisciplinary team*[tiab] OR cross-disciplinary team*[tiab] OR crossprofessional team*[tiab] OR cross-professional team*[tiab] OR health care team*[tiab] OR healthcare team*[tiab] OR integrated care team*[tiab] OR integrated disease management[tiab] OR integrated management[tiab] OR inter disciplinary team*[tiab] OR interdisciplinary team*[tiab] OR interprofessional team*[tiab] OR inter-professional team*[tiab] OR multi diciplinary team*[tiab] OR multidisciplinary team*[tiab] OR multiprofessional team*[tiab] OR multi-professional team*[tiab] OR rehabilitation team*[tiab] OR team care[tiab] OR trans disciplinary[tiab] OR transdisciplinary[tiab] OR team*[ti]	44087
6		4. OR 5.	149021
7	MeSH	"Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]	3110438
8	FT	child[tiab] OR children[tiab] OR childhood[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre-school*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR toddler*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR preadolescen*[tiab] OR pre-adolescen*[tiab] OR teen[tiab] OR teenager*[tiab] OR infant*[tiab] OR infanc*[tiab] OR newborn*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]	1739681
9		7. OR 8.	3529782
10		3. AND 6. AND 9.	184
11		10. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	142
		Uppdatering 2018-04-13 Publication date From 2016-10-01	**13**

Rad: C14
Tillstånd: Epilepsi, omfattande epilepsirelaterade psykosociala och kognitiva svårigheter, vuxna
Åtgärd: Sammanhållen multiprofessionell teamrehabilitering

Rekommendation

Bör erbjudas	**Kan erbjudas**	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda sammanhållen multiprofessionell teamrehabilitering till vuxna med epilepsi och omfattande epilepsirelaterade psykosociala och kognitiva svårigheter.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden kan öka förutsättningar för individuellt anpassade åtgärder och en förbättrad livskvalitet. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Vid epilepsi är samsjuklighet vanligt. Även epilepsisjukdomen i sig kan innebära fysiska, kognitiva, psykologiska och sociala funktionsnedsättningar. Målgruppen för den aktuella åtgärden är vuxna med omfattande epilepsirelaterade psykosociala och kognitiva svårigheter, som upplever att epilepsin är ett hinder i det dagliga livets aktiviteter och för vilka epilepsin har en negativ inverkan på välbefinnandet. Åtgärden innefattar sammanhållen teambaserad multiprofessionell rehabilitering, i grupp eller individuellt. Det är en åtgärd som ges utöver den kontakt med epilepsiteamet som personerna har på neurologmottagningen. Rehabiliteringsteamet består vanligtvis av neurolog/rehabiliteringsläkare, neuropsykolog, kurator, arbetsterapeut och fysioterapeut.

Rehabiliteringen sker under en sammanhållen period under ett antal veckor. Den sker i form av dagvård, men kan även innebära uppgifter som individen får arbeta vidare med i hemmiljön. Rehabiliteringen syftar till att individen får hjälp att identifiera sina behov och styrkor för att bättre kunna hantera effekterna av sin situation och sjukdom. En sammanhållen multiprofessionell teambaserad rehabilitering kan till exempel ge individen ökad kunskap om epilepsi och hur hjärnans funktioner påverkas av anfall, ge strategier för att hantera kognitiva svårigheter samt öka acceptansen och minska de ne-

gativa psykologiska konsekvenserna av epilepsin. Åtgärden kan också innebära vägledning och stöd i kontakter med myndigheter i frågor om arbete, försörjning och hjälpmedel samt riskbedömning i hem och närmiljö.

För att uppnå målen med rehabiliteringen arbetar rehabiliteringsteamet i nära samverkan med individen, dennas närstående och med professionerna inom epilepsiteamet vid behov av uppföljning efter avslutad rehabiliteringsperiod.

Individens behov är centrala att adressera under rehabiliteringen och en individuell åtgärdsplan behöver upprättas även om delar av rehabiliteringen sker i grupp. Det är viktigt att den individuella åtgärdsplanen specificerar målen med rehabiliteringen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna personer med epilepsi och omfattande epilepsirelaterade psykosociala och kognitiva svårigheter, leder en sammanhållen multiprofessionell teambaserad rehabilitering, jämfört med om de inte får åtgärden, till

- en ökad förutsättning för individuellt anpassad bedömning och åtgärd av epilepsirelaterade hinder i det dagliga livet (konsensus)
- en ökad förutsättning för förbättrad livskvalitet genom att individen får nya kunskaper och insikter för att bättre kunna hantera effekterna av sin situation och sjukdom (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av sammanhållen multiprofessionell rehabilitering för vuxna med omfattande epilepsirelaterade psykosociala och kognitiva svårigheter. Det finns dock en publikation med viss relevans för frågeställningen [1].

För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För vuxna personer med epilepsi, med omfattande psykosociala och kognitiva problem kopplade till epilepsin, leder en sammanhållen multiprofessionell teambaserad rehabilitering till en ökad förutsättning för individuellt anpassad bedömning och åtgärd av epilepsirelaterade hinder i det dagliga livet, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 95,8 procent av 71 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För vuxna personer med epilepsi, med omfattande psykosociala och kognitiva problem kopplade till epilepsin, leder en sammanhållen multiprofessionell teambaserad rehabilitering till en ökad förutsättning för förbättrad livskvalitet genom att individen får nya kunskaper och insikter för att bättre kunna hantera effekterna av sin situation och sjukdom, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,1 procent av 70 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: Cinahl Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-11-30
Ämne: NR Epilepsi
Epilepsi, efter teamomhändertagande bedömning – Multidiciplinär rehabilitering, sammanhållen (rad EE1.1)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	(MH "Epilepsy+/RH")	33
2	FT/TI FT	TI (epileps* OR epileptic*) AND rehabilita*	43
3		1. OR 2.	56
4	DE	(MH "Multidisciplinary Care Team") OR (MH "Interprofessional Relations+") OR (MH "Health Care Delivery, Integrated")	46,152
5	FT/TI FT/TI, AB	TI team* OR TI ("care team*" or crossdisciplinary or "cross-disciplinary" or crossprofessional or "cross-professional" or "health care team*" or "healthcare team*" or "integrated care" or "integrated disease management" or "integrated management" or "inter disciplinary" or interdisciplinary or interprofessional or "inter-professional" or "multi diciplinary" or multidisciplinary or multiprofessional or "multi-professional" or "patient center*" or "patient centre*" or "patient focus*" or "rehabilitation team*" or "team care" or "trans disciplinary" or transdisciplinary or "multi-speciality team*") OR AB ("care team*" or crossdisciplinary or "cross-disciplinary" or crossprofessional or "cross-professional" or "health care team*" or "healthcare team*" or "integrated care" or "integrated disease management" or "integrated management" or "inter disciplinary" or interdisciplinary or interprofessional or "inter-professional" or "multi diciplinary" or multidisciplinary or multiprofessional or "multi-professional" or "patient center*" or "patient centre*" or "patient focus*" or "rehabilitation team*" or "team care" or "trans disciplinary" or transdisciplinary or "multi-speciality team*")	49,949
6		4. OR 5.	82,447
7		3. AND 6.	4

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2016-11-30 **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, efter teamomhändertagande bedömning – Multidiciplinär rehabilitering, sammanhållen (rad EE1.1)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1	MeSH Qualifier	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Rehabilitation - RH]	14
2	FT/TI FT/TI, AB, KW	epileps* or epileptic*:ti and rehabilita*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
3		1. OR 2.	21
4	MeSH	MeSH descriptor: [Interdisciplinary Communication] explode all trees	222
5	MeSH	MeSH descriptor: [Interprofessional Relations] explode all trees	521
6	MeSH	MeSH descriptor: [Patient Care Team] explode all trees	1654
7	MeSH	MeSH descriptor: [Delivery of Health Care, Integrated] this term only	335
8	FT/TI FT/TI, AB, KW	team*:ti or "care team*" or crossdisciplinary or "cross-disciplinary" or crossprofessional or "cross-professional" or "health care team*" or "healthcare team*" or "integrated care" or "integrated disease management" or "integrated management" or "inter disciplinary" or interdisciplinary or interprofessional or "interprofessional" or "multi diciplinary" or multidisciplinary or multiprofessional or "multi-professional" or "patient center*" or "patient centre*" or "patient focus*" or "rehabilitation team*" or "team care" or "trans disciplinary" or transdisciplinary or "multi-speciality team*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7831
9		4. OR 5. OR 6. OR 7. OR 8.	8039
10		3. AND 9.	1 (på tyska)

Databas: PsycINFO, PsycARTICLES Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-11-30 **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, efter teamomhändertagande bedömning – Multidiciplinär rehabilitering, sammanhållen (rad EE1.1)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	DE "Epilepsy"	25,278
2	DE	DE "Rehabilitation" OR DE "Cognitive Rehabilitation" OR DE "Neuropsychological Rehabilitation" OR DE "Neurorehabilitation" OR DE "Occupational Therapy" OR DE "Physical Therapy" OR DE "Psychosocial Rehabilitation"	34,584
3		1. AND 2.	114
4	FT/TI FT	TI (epileps* OR epileptic*) AND rehabilita*	484
5		3. OR 4.	530
6	DE	DE "Interdisciplinary Treatment Approach"	6,790
7	FT/TI FT/TI, AB	TI team* OR TI ("care team*" OR crossdisciplinary OR "cross-disciplinary" OR crossprofessional OR "cross-	59,187

Databas: PsycINFO, PsycARTICLES Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-11-30 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi, efter teamomhändertagande bedömning – Multidiciplinär rehabilitering, sammanhållen (rad EE1.1)			
		professional" OR "health care team*" OR "healthcare team*" OR "integrated care" OR "integrated disease management" OR "integrated management" OR "inter disciplinary" OR interdisciplinary OR interprofessional OR "inter-professional" OR "multi diciplinary" OR multidisciplinary OR multiprofessional OR "multi-professional" OR "patient center*" OR "patient centre*" OR "patient focus*" OR "rehabilitation team*" OR "team care" OR "trans disciplinary" OR transdisciplinary OR "multi-speciality team*") OR AB ("care team*" OR crossdisciplinary OR "cross-disciplinary" OR crossprofessional OR "cross-professional" OR "health care team*" OR "healthcare team*" OR "integrated care" OR "integrated disease management" OR "integrated management" OR "inter disciplinary" OR interdisciplinary OR interprofessional OR "inter-professional" OR "multi diciplinary" OR multidisciplinary OR multiprofessional OR "multi-professional" OR "patient center*" OR "patient centre*" OR "patient focus*" OR "rehabilitation team*" OR "team care" OR "trans disciplinary" OR transdisciplinary OR "multi-speciality team*")	
8		6. OR 7.	62,064
9		5. AND 8.	8
10	FT	child* OR adolesc*	756,652
11		9. NOT 10.	1 (inte relevant)

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-29 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi, efter teamomhändertagande bedömning – Multidiciplinär rehabilitering, sammanhållen (rad EE1.1)			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy/rehabilitation"[Mesh]	698
2	FT	(epileps*[ti] OR epileptic*[ti]) AND rehabilita*[tiab]	311
3		1. OR 2.	869
4	MeSH	"Interdisciplinary Communication"[Mesh] OR "Interprofessional Relations"[Mesh] OR "Patient Care Team"[Mesh] OR "Delivery of Health Care, Integrated"[Mesh:NoExp]	120386
5	FT	care team*[tiab] OR crossdisciplinary[tiab] OR cross-disciplinary[tiab] OR crossprofessional[tiab] OR cross-professional[tiab] OR health care team*[tiab] OR healthcare team*[tiab] OR integrated care[tiab] OR integrated disease management[tiab] OR integrated management[tiab] OR inter disciplinary[tiab] OR interdisciplinary[tiab] OR interprofessional[tiab] OR inter-professional[tiab] OR multi diciplinary[tiab] OR multidisciplinary[tiab] OR multiprofessional[tiab] OR multi-professional[tiab] OR patient center*[tiab] OR patient centre*[tiab] OR patient focus*[tiab] OR rehabilitation team*[tiab] OR team care[tiab] OR trans disciplinary[tiab] OR transdisciplinary[tiab] OR multi-speciality team*[tiab] OR team*[ti]	137150

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-29 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi, efter teamomhändertagande bedömning – Multidiciplinär rehabilitering, sammanhållen (rad EE1.1)			
6		4. OR 5.	227479
7		3. AND 6.	61
8	MeSH	"Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]	3110438
9	FT	child[tiab] OR children[tiab] OR childhood[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre-school*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR toddler*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR preadolescen*[tiab] OR pre-adolescen*[tiab] OR teen[tiab] OR teenager*[tiab] OR infant*[tiab] OR infanc*[tiab] OR newborn*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]	1739321
10		8. OR 9.	3529422
11		7. NOT 10.	26
12		11. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish	21

Referenser

1. Ridsdale, L. The social causes of inequality in epilepsy and developing a rehabilitation strategy: a U.K.-based analysis. Epilepsia. 2009; 50(10):2175-9.

Rad: C15
Tillstånd: Epilepsi, misstänkta kognitiva svårigheter, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Neuropsykologisk utredning

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda neuropsykologisk utredning till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och misstänkta kognitiva svårigheter.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden ger ett underlag för att sätta in åtgärder med stor påverkan på olika delar av livet. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet är barn, ungdomar och vuxna med epilepsi, med misstänkta kognitiva svårigheter eller med en epilepsisjukdom som är associerad med kognitiv påverkan eller en intellektuell funktionsnedsättning.

Personer med epilepsi lider stor risk för kognitiv påverkan, framför allt med avseende på uppmärksamhet, minne, exekutiva funktioner och språk. Kognitiva svårigheter finns många gånger redan vid sjukdomsdebuten och orsakerna är multifaktoriella. Många epilepsisyndrom som debuterar i barndomen är till exempel associerade med intellektuell funktionsnedsättning.

Kognitiva nedsättningar vid epilepsi kan sällan behandlas så att de minskar eller försvinner. En neuropsykologisk utredning kan ge personer med epilepsi och deras närstående kunskap om individens kognitiva svårigheter och därigenom öka möjligheten att kompensera för eventuella nedsättningar genom kognitiva strategier. Neuropsykologisk utredning ger också information som är värdefull för behandlingen av epilepsin, bland annat genom att objektivt synliggöra kognitiva effekter av sjukdomen och sjukdomsprogress samt kognitiva effekter relaterade till läkemedelsbehandlingen.

För barn fyller den neuropsykologiska utredningen en viktig roll eftersom den kan ligga till grund för adekvat hjälp i förskolan och skolan och vid behov remiss till rehabilitering.

Neuropsykologisk utredning görs av neuropsykolog eller av psykolog med kunskap om epilepsi och kognition och innefattar utredning med en uppsättning vedertagna tester. Vårdinsatserna till de här personerna samordnas ofta inom ramen för ett epilepsiteam.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn, ungdomar och vuxna med epilepsi, med misstänkta kognitiva svårigheter, medför neuropsykologisk utredning, jämfört med om de inte får åtgärden

- en ökad effekt på möjligheten att objektivt utvärdera och åtgärda kognitiva svårigheter till följd av epilepsisjukdomen eller till följd av behandlingen med antiepileptiska läkemedel (konsensus)
- en ökad effekt på möjligheten att hantera aktiviteter i det dagliga livet orsakade av funktionsnedsättning, genom att den enskilda patienten lär sig att tillämpa kognitiva strategier (konsensus)
- en ökad effekt på möjligheten att upptäcka depressions- och ångesttillstånd, inklusive neuropsykiatriska funktionsnedsättningar relaterade till kognitiva svårigheter (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. Tre randomiserade studier har identifierats [1-3], men har exkluderats på grund av bristande kvalitet.

För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För personer med epilepsi, med misstänkta kognitiva svårigheter, medför neuropsykologisk utredning en stor effekt på möjligheten att objektivt utvärdera och åtgärda kognitiva svårigheter till följd av epilepsisjukdomen och/eller till följd av behandlingen med antiepileptisk medicinering, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 94,4 procent av 107 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För personer med epilepsi, med misstänkta kognitiva svårigheter, medför neuropsykologisk utredning en stor effekt på möjligheten att hantera aktiviteter i det dagliga livet som beror av funktionsnedsättning/ar genom att den enskilda patienten lär sig att tillämpa kognitiva strategier, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 94,1 procent av 102 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: För personer med epilepsi, med misstänkta kognitiva svårigheter, medför neuropsykologisk utredning en stor effekt på möjligheten att upptäcka depressions- och ångesttillstånd, inklusive neuropsykiatriska funktionsnedsättningar relaterade till kognitiva svårigheter, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 91,6 procent av 107 svarande instämde i påståendet

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2016-12-07
Ämne: NR Epilepsi
Epilepsi, misstänkta kognitiva svårigheter – Bedömning och åtgärd av neuropsykolog (rad CC5.2)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1	MeSH	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2506
2	FT/TI	epileps* or eplilept*:ti (Word variations have been searched)	2272
3		1. OR 2.	3731
4	MeSH	MeSH descriptor: [Cognition Disorders] explode all trees	3425
5	MeSH	MeSH descriptor: [Cognition] explode all trees	8252
6	MeSH	MeSH descriptor: [Neuropsychology] explode all trees	23
7	FT/TI, AB, KW	cognition or "cognitive impairment" or "cognitive function*" or "cognition problem*" or "cognition disturbanc*" or "cognitive dysfunct*" or "memory disorder*" or "memory deficit*" or "memory dysfunction*" or "neuropsychological dysfunction*" or "neuropsychological impairment*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19209
8		OR 4-7	21582
9	MeSH	MeSH descriptor: [Neuropsychological Tests] explode all trees	5274
10	MeSH	MeSH descriptor: [Diagnostic Techniques, Neurological] explode all trees	9033
11	MeSH	MeSH descriptor: [Behavior Therapy] explode all trees	13204
12	FT/TI FT/TI, AB, KW	"diagnostic test*" or "diagnostic screen*":ti or "neuropsychologic test*" or "neuropsychologic assessment*" or "neuropsychological test*" or "neuropsychological assessment*" or "memory assessment*" or "memory test*" or screen* or test or testing or tests or assessment*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	305056
13		OR 9-12	317795

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2016-12-07 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi, misstänkta kognitiva svårigheter – Bedömning och åtgärd av neuropsykolog (rad CC5.2)			
14		3. AND 8. AND 13. AND Publication Year from 2010	79: CDSR/7 DARE/2 HTA/1 Central/69

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-06 Ämne:NR Epilepsi Epilepsi, misstänkta kognitiva svårigheter – Bedömning och åtgärd av neuropsykolog (rad CC5.2)			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy"[Majr	
2	FT	epileps*[ti] OR eplilept*[ti]	
3		1. OR 2.	115922
4	MeSH	"Cognition Disorders"[Majr] OR "Cognition"[Majr] OR "Neuropsychology"[Majr]	
5	FT	cognition[tiab] OR cognitive impairment[tiab] OR cognitive function*[tiab] OR cognition problem*[tiab] OR cognition disturbanc*[tiab] OR cognitive dysfunct*[tiab] OR memory disorder*[tiab] OR memory deficit*[tiab] OR memory dysfunction*[tiab] OR neuropsychological dysfunction*[tiab] OR neuropsychological impairment*[tiab]	
6		4. OR 5.	207392
7	MeSH	"Neuropsychological Tests"[Majr] OR "Diagnostic Techniques, Neurological"[Majr] OR "Behavior Therapy"[Majr]	
8	FT	neuropsychologic test*[tiab] OR neuropsychologic assessment*[tiab] OR neuropsychological test*[tiab] OR neuropsychological assessment*[tiab] OR memory assessment*[tiab] OR memory test*[tiab] OR screen*[tiab] OR test[tiab] OR testing[tiab] OR tests[tiab] OR assessment*[tiab] OR diagnostic test*[ti] OR diagnostic screen*[ti]	
9		7. OR 8.	3046695
10		3. AND 6. AND 9.	1728
11		10. NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) NOT (rodent* OR rats) Filters: Publication date from 2010/01/01; Danish; English; Norwegian; Swedish	633

Referenser

1. Caller, TA, Ferguson, RJ, Roth, RM, Secore, KL, Alexandre, FP, Zhao, W, et al. A cognitive behavioral intervention (HOBSCOTCH) improves quality of life and attention in epilepsy. Epilepsy & behavior : E&B. 2016; 57(Pt A):111-7.
2. Radford, K, Lah, S, Thayer, Z, Miller, LA. Effective group-based memory training for patients with epilepsy. Epilepsy & behavior : E&B. 2011; 22(2):272-8.

3. Thompson, PJ, Conn, H, Baxendale, SA, Donnachie, E, McGrath, K, Geraldi, C, et al. Optimizing memory function in temporal lobe epilepsy. Seizure. 2016; 38:68-74.

Rad: C16
Tillstånd: Epilepsi, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Bedömning och strategier för att hantera aktivitet, delaktighet och risker i vardagen

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda bedömning och strategier för att hantera aktivitet, delaktighet och risker i vardagen till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan är stor eftersom åtgärden kan ge individen en anpassad vardagsmiljö med bättre struktur och minskad risk för skador. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Kognitiva svårigheter är vanliga hos personer med epilepsi. Grundorsaken till epilepsin såväl som eventuell samsjuklighet, epileptiska anfall och läkemedelsbehandling kan vara orsaker till kognitiva svårigheter som negativt påverkar individens möjligheter att hantera vardagliga aktiviteter.

Möjliga sätt att hantera kognitiva svårigheter är genom anpassning av vardagsmiljön (till exempel spisvakt), utprovning av kognitiva hjälpmedel samt genom hjälp till insikt om kognitiva svårigheter och hjälp att hitta strategier som kan minska de negativa effekterna.

Individer med epilepsi har en ökad risk att få skador till följd av anfall för vilka de behöver uppsöka vård.

Åtgärden avser bedömning och strategier för att hantera aktivitet, delaktighet och risker i vardagen hos barn, ungdomar och vuxna med epilepsi. I åtgärden ingår även att uppdatera kunskapen om larm. Bedömning av behovet görs sedan i samarbete med läkaren och övriga professioner i epilepsiteamet. Även riskanalys av skola, hem och arbetsmiljö inom ramen för epilepsiteamets arbete kan påverka hantering av risker i vardagen.

Åtgärden utförs vanligtvis av en arbetsterapeut med erfarenhet av personer med epilepsi. Vårdinsatserna till de här individerna samordnas ofta inom ramen för ett epilepsiteam.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn, ungdomar och vuxna med epilepsi leder bedömning av aktivitet, delaktighet och risker i vardagen och vid behov åtgärd, jämfört med om de inte får åtgärden, till

- en minskad risk för skador i samband med anfall i form av förebyggande åtgärder och genom en ökad riskmedvetenhet hos individen (konsensus)
- en ökad effekt på funktionstillståndet genom att individen får en anpassad vardagsmiljö och individuellt utprovade adekvata hjälpmedel (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För personer med epilepsi leder bedömning av aktivitet, delaktighet och risker i vardagen och vid behov åtgärd till minskad risk för skador i samband med anfall i form av förebyggande åtgärder och genom en ökad riskmedvetenhet hos individen, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,6 procent av 82 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För personer med epilepsi leder bedömning av aktivitet, delaktighet och risker i vardagen och vid behov åtgärd till ökad effekt på funktionstillståndet genom att individen får en anpassad vardagsmiljö och individuellt utprovade adekvata hjälpmedel, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,3 procent av 74 svarande instämde i påståendet.

Kommentar: Funktionstillstånd definieras som tillstånd hos en persons kroppsfunktioner och kroppsstrukturer samt förmåga till aktivitet och delaktighet (Socialstyrelsens termbank).

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: Cinahl Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-11-29 **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, aktiv (har haft anfall de senaste 3 till 5 åren) – Bedömning och åtgärd av arbetsterapeut (rad CC5.4)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	(MM "Epilepsy+")	5,661
2	FT/TI	TI epileps* OR epileptic*	4,567
3		1. OR 2.	6,339
4	DE	(MM "Occupational Therapy+") OR (MH "Occupational Therapy Assessment") OR (MH "Occupational Therapy Practice") OR (MH "Occupational Therapy Practice, Evidence-Based") OR (MH "Occupational Therapy Practice, Research-Based") OR (MH "Occupational Therapy Service") OR (MH "Occupational Therapists")	18,568
5	FT/TI, AB	TI ("occupational therapy" OR "occupational therapist*" OR "daily living" OR "daily life" OR "house calls" OR ((safety OR "accident prevention" OR "falls prevention" OR "risk factor*" OR "seizure-related injur*" OR "burn injur*" OR "prevention of fall*") AND home)) OR AB ("occupational therapy" OR "occupational therapist*" OR "daily living" OR "daily life" OR "house calls" OR ((safety OR "accident prevention" OR "falls prevention" OR "risk factor*" OR "seizure-related injur*" OR "burn injur*" OR "prevention of fall*") AND home))	29,664
6		4. OR 5.	39,779
7		3. AND 6.	24

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2016-11-29 **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, aktiv (har haft anfall de senaste 3 till 5 åren) – Bedömning och åtgärd av arbetsterapeut (rad CC5.4)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2501
2	FT/TI, AB, KW	epileps* or epileptic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5024
3		1. OR 2.	5445
4	MeSH	MeSH descriptor: [Occupational Therapy] explode all trees	658
5	FT/TI, AB, KW	"occupational therapy" or "occupational therapist*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1529
6		4. OR 5.	1529
7		3. AND 6.	2 (ej relevanta)
8	MeSH	MeSH descriptor: [Activities of Daily Living] explode all trees	4533
9	MeSH	MeSH descriptor: [Accidents, Home] explode all trees and with qualifier(s): [Prevention & control - PC]	84
10	MeSH	MeSH descriptor: [House Calls] explode all trees	392
11	FT/TI, AB, KW	"occupational therapy" or "occupational therapist*" or "daily living" or "daily life" or "house calls":ti,ab,kw	12901

Databas: Cochrane library Databasleverantör: Wiley InterScience Datum: 2016-11-29 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi, aktiv (har haft anfall de senaste 3 till 5 åren) – Bedömning och åtgärd av arbetsterapeut (rad CC5.4)			
		or (safety or "accident prevention" or "falls prevention" or "risk factor*" or "seizure-related injur*" or "burn injur*" or "prevention of fall*") and home:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
12		4. OR 8. OR 9. OR 10. OR 11.	12901
13		3. AND 12.	45: CDSR/1 (ej relevant) DARE/0 HTA/0 Central/44; 5 ev. relevanta

Databas: PsycINFO, PsycARTICLES Databasleverantör: Ebsco Datum: 2016-11-29 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi, aktiv (har haft anfall de senaste 3 till 5 åren) – Bedömning och åtgärd av arbetsterapeut (rad CC5.4)			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	DE	MM "Epilepsy"	19,797
2	FT/TI	TI epileps* OR epileptic*	17,810
3		1. OR 2.	23,541
4	DE	DE "Occupational Therapists" OR DE "Occupational Therapy"	7,767
5	FT/TI, AB	TI ("occupational therapy" OR "occupational therapist*") OR AB ("occupational therapy" OR "occupational therapist*")	8,862
6		4. OR 5.	10,781
7		3. AND 6.	12

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-29 Ämne:NR Epilepsi Epilepsi, aktiv (har haft anfall de senaste 3 till 5 åren) – Bedömning och åtgärd av arbetsterapeut (rad CC5.4)			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy"[Majr]	110791
2	FT	epileps*[ti] OR epileptic*[ti]	64023
3		1. OR 2.	117702
4	MeSH	"Occupational Therapy"[Majr] OR "Activities of Daily Living"[Mesh] OR "Accidents, Home/prevention and control"[Mesh] OR "House Calls"[Mesh]	68895
5	FT	occupational therapy[ti] OR occupational therapist*[tiab] OR daily living[tiab] OR daily life[tiab] OR house calls[tiab] OR ((safety[ti] OR accident prevention[tiab] OR falls prevention[tiab] OR risk factor*[tiab] OR seizure-related injur*[tiab] OR burn injur*[tiab] OR prevention of fall*[tiab]) AND home[tiab])	54039
6		4. OR 5.	104089

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-29 Ämne:NR Epilepsi Epilepsi, aktiv (har haft anfall de senaste 3 till 5 åren) – Bedömning och åtgärd av arbetsterapeut (rad CC5.4)			
7		3. AND 6.	431
8	MeSH	"Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]	3110438
9	FT	child[tiab] OR children[tiab] OR childhood[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre-school*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR toddler*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR preadolescen*[tiab] OR pre-adolescen*[tiab] OR teen[tiab] OR teenager*[tiab] OR infant*[tiab] OR infanc*[tiab] OR newborn*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]	1739321
10		8. OR 9.	3529422
11		7. NOT 10.	195
12		11. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish	176 (för många irrelevanta)
13	MeSH	"Occupational Therapy"[Majr]	8561
14	FT	occupational therapy[tiab] OR occupational therapist*[tiab])	11694
15		13. OR 14.	14338
16		3. AND 15.	23
17	MeSH	"Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]	3110438
18	FT	child[tiab] OR children[tiab] OR childhood[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre-school*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR toddler*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR preadolescen*[tiab] OR pre-adolescen*[tiab] OR teen[tiab] OR teenager*[tiab] OR infant*[tiab] OR infanc*[tiab] OR newborn*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]	1739321
19		17. OR 18.	3529422
20		16. NOT 19.	13
21		20. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish	7

Rad: C17
Tillstånd: Epilepsi, misstänkta psykosociala problem, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Bedömning av och åtgärd vid psykosociala problem

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda bedömning av och åtgärd vid psykosociala problem till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och misstänkta psykosociala problem.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan är stor eftersom åtgärden kan öka förutsättningarna att lindra de psykosociala problemen och skapa trygghet för individen. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Psykosociala problem är vanligt förekommande hos personer med epilepsi. Hos vuxna kan tillståndet påverka till exempel arbetsförmågan, privatekonomin och familjebildningen. Hos barn och ungdomar kan tillståndet påverka förskole- och skolsituationen, yrkesval, kompis- och familjerelationer samt sociala relationer för övriga familjemedlemmar.

Omfattningen av de psykosociala problemen varierar mellan individer och kan påverkas av anfallens karaktär, frekvens och underliggande orsak. Tillståndet kan även påverkas av samsjuklighet, den kognitiva förmågan hos individen, stödet från närstående samt omgivningens reaktioner och bemötanden.

Psykosociala problem hos personer med epilepsi, samt deras familjer, kan hanteras genom adekvata insatser i form av stödjande samtal och hjälp att samordna samhällstjänster. Det kan till exempel vara samtalsstöd, familjesamtal, vägledning kring sociallagstiftning, stöd i myndighetskontakter samt skol- och arbetsfrågor.

Åtgärden utförs vanligtvis av en kurator som har kompetens och erfarenhet av att ta hand om personer med epilepsi. Vårdinsatserna till de här personerna samordnas ofta inom ramen för ett epilepsiteam.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och psykosociala problem, leder bedömning av och åtgärd vid psykosociala problem, jämfört med om de inte får åtgärden, till

- en ökad förutsättning för att de psykosociala problem som ofta är förknippade med epilepsin ska kunna lindras (konsensus)
- en ökad förutsättning för samordning av samhällsinsatser vilket kan ge ökad trygghet och minskad oro för individen och dennas familj (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För personer med epilepsi, med psykosociala problem, leder bedömning och åtgärd av psykosociala problem, till ökad förutsättning för att de psykosociala problem som ofta är förknippade med epilepsin ska kunna lindras, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,7 procent av 86 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För personer med epilepsi, med psykosociala problem, leder bedömning och åtgärd av psykosociala problem, till ökad förutsättning för samordning av samhällsinsatser vilket kan ge ökad trygghet och minskad oro för individen och dennes familj, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,6 procent av 83 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-03-13 **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi med psykosociala problem – Bedömning och åtgärd av kurator (rad CC5.1)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH/FT	"Epilepsy"[Majr] OR epileps*[tiab]	138375
2	MeSH/FT	"Social Work"[Majr] OR "Social Work Department, Hospital"[Majr] OR "Social Workers"[Majr] OR social work*[ti]	11701
3		1 AND 2	3
4	MeSH	"Family Health"[Majr] OR "Family Relations"[Majr] OR "Problem Behavior"[Majr] OR "Adolescent Behavior"[Majr] OR "Social Behavior"[Majr] OR "Social Problems"[Majr] OR "Socioeconomic Factors"[Majr] OR "Unemployment"[Majr]	453312
5	FT	Family problem*[tiab] OR family conflict*[tiab] OR family relation*[tiab] OR psychosocial difficulties[tiab] OR psychosocial problem*[tiab] OR social problem*[tiab] OR social difficult*[tiab] OR socioeconomic[tiab] OR behavioral problem*[tiab] OR problem behavior*[tiab] OR social adjustment[tiab] OR psychosocial adjustment[tiab] OR stigma*[tiab] OR social isolation[tiab]	134635
6		2 OR 3	550064
7	MeSH/FT	"Counseling"[Majr] OR "Psychosocial Support Systems"[Majr] OR counsel*[tiab] OR social work*[tiab] OR social support[tiab] OR psychosocial support[tiab] OR psychosocial intervention*[tiab] OR family intervention*[tiab] OR support[ti] OR information[ti] OR assessment*[tiab] OR psychological interview*[tiab] OR self-report*[tiab] OR self-concept[tiab] OR self-esteem[tiab]	1164538
8		1 AND 6 AND 7 Publication date from 2000/01/01	387
9		8 AND Systematic Reviews, English	14
10		8 AND Randomized Controlled Trials	6
11		8 NOT (pubmed books[filter] OR drug*[ti] OR pharmacolog*[ti] OR surgery[ti] OR surgical[ti] OR anticonvulsive[ti] OR syndrome[ti] OR gene[ti] OR suicid*[ti] OR "Africa"[Mesh] OR "Asia"[Mesh]) English, Danish, Swedish, Norwegian	270

Rad: C18
Tillstånd: Epilepsi, misstänkt psykisk ohälsa, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Bedömning av och åtgärd vid psykisk ohälsa

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda bedömning av och åtgärd vid psykisk ohälsa till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och misstänkt psykisk ohälsa.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Patientnyttan är stor eftersom åtgärden kan förbättra individens möjligheter att hantera konsekvenserna av epilepsin såsom stress, oro eller ångest. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Personer med epilepsi har större risk för psykisk ohälsa som är relaterad till epilepsin jämfört med personer utan kronisk sjukdom och personer med många andra kroniska sjukdomar. Psykisk ohälsa innebär stor risk för negativ påverkan på livskvaliteten och kan påverka den sociala förmågan negativt. Till exempel kan psykisk ohälsa leda till negativa konsekvenser för skolarbete och arbetsförmåga samt leda till kort- eller långvarig sjukskrivning. Vidare kan kognitiv förmåga, till exempel minne och uppmärksamhet påverkas negativt. Psykisk ohälsa kan även leda till försämrad följsamhet till behandling. Eftersom följderna av dessa problem kan påverka både individen och dennas närstående negativt behöver psykisk ohälsa upptäckas och hanteras.

Åtgärden avser bedömning och åtgärd av psykisk ohälsa hos barn, ungdomar och vuxna med misstänkt psykisk ohälsa. Åtgärden utförs vanligtvis av en psykolog med erfarenhet av och aktuell kunskap om epilepsi och som genom samtal och utredning bedömer om psykisk ohälsa finns och ger vägledning om behandling och uppföljning. Åtgärden innebär bedömning av exempelvis behov av ångest- eller stresshantering eller av samtal kring psykologiska konsekvenser eller negativa upplevelser av epilepsin.

Vid behov och beroende på de psykologiska symtomens karaktär kan kontakt med en psykiater eller barnpsykiater behöva initieras. Vårdinsatserna till de här personerna samordnas ofta inom ramen för ett epilepsiteam.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och misstänkt psykisk ohälsa, leder bedömning av och åtgärd vid psykisk ohälsa, jämfört med om de inte får åtgärden, till

- en ökad förutsättning att förbättra individens möjligheter att hantera negativa psykologiska konsekvenser av epilepsi, såsom stress, oro eller ångest (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För personer med epilepsi, med misstänkta psykologiska problem, leder bedömning och åtgärd av psykologiska problem till ökad förutsättning att förbättra individens möjligheter att hantera negativa psykologiska konsekvenser av epilepsi såsom stress, oro eller ångest, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 100 procent av 91 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-02-24
Ämne: NR Epilepsi
Epilepsi, misstänkta psykologiska problem – Bedömning och åtgärd av barnpsykolog/psykolog (rad CC5.3)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH/FT	"Epilepsy/complications"[Majr] OR epileps*[tiab]	92869

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-02-24 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi, misstänkta psykologiska problem – Bedömning och åtgärd av barnpsykolog/psykolog (rad CC5.3)			
2	MeSH	"Anxiety"[Majr] OR "Stress, Psychological"[Majr] OR "Depression"[Majr]	144067
3	FT	anxiety[tiab] OR depression[tiab] OR depressive symptom*[tiab] OR stress[tiab] OR psychological difficult*[tiab] OR psychological symptom*[tiab] OR sleep disturbance*[tiab] OR sleep problem*[tiab]	903412
4		2 OR 3	936148
5	MeSH	"Interview, Psychological"[Mesh] OR "Psychological Techniques"[Majr:NoExp] OR "Psychological Tests"[Mesh] OR "Mass Screening"[Mesh:NoExp] OR "Self Report"[Mesh]	331165
6	FT	detect*[tiab] OR assessment*[tiab] OR examination*[tiab] OR screen*[tiab] OR psychological test*[tiab] OR psychological interview*[tiab] OR self-report*[tiab] OR scale*[tiab] OR inventory[tiab] OR instrument[tiab]	4134035
7		5 OR 6	4276114
8		1 AND 4 AND 7	1799
9		8 AND Systematic Reviews, English	53
10		8 AND Randomized Controlled Trials	50
11		8 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	23
12	Mesh/FT	"Counseling"[Mesh:NoExp] OR "Cognitive Therapy"[Mesh] OR psychological intervention*[tiab] OR cognitive behavio*[tiab] OR counseling[tiab] OR counselling[tiab] OR intervention[ti]	181971
13		1 AND 4 AND 9	164
14		12 AND Systematic Reviews	20
15		12 AND Randomized Controlled Trials	14
16		12 AND random*[tiab] NOT Medline[sb]	5

Databas: PsycInfo, PsycArticles Databasleverantör: EBSCO Datum: 2017-03-13 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi, misstänkta psykologiska problem – Bedömning och åtgärd av barnpsykolog/psykolog (rad CC5.3)			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Databas/ Antal ref.
1	DE/FT	MM "Epilepsy" OR TI epileps* OR AB epileps*	30782
2	DE	((MM "Anxiety") OR (DE "Depression (Emotion)")) AND (DE "Psychological Stress" OR DE "Stress Reactions")	1049
3	FT	TI (anxiety OR depression OR "depressive symptom*" OR stress OR "psychological difficult*" OR "psychological symptom*" OR "sleep disturbance*" OR "sleep problem*") OR AB (anxiety OR depression OR "depressive symptom*" OR stress OR "psychological difficult*" OR "psychological symptom*" OR "sleep disturbance*" OR "sleep problem*")	483825
4		2 OR 3	483359

Databas: PsycInfo, PsycArticles Databasleverantör: EBSCO Datum: 2017-03-13 Ämne: NR Epilepsi Epilepsi, misstänkta psykologiska problem – Bedömning och åtgärd av barnpsykolog/psykolog (rad CC5.3)			
5	DE	DE "Diagnostic Criteria" OR DE "Symptom Checklists" OR DE "Psychodiagnosis" OR DE "Interview Schedules" OR DE "Psychological Assessment" OR DE "Behavioral Assessment" OR DE "Cognitive Assessment" OR DE "Emotional Assessment" OR DE "Motivation Measures" OR DE "Neuropsychological Assessment" OR DE "Q-Sort" OR DE "Stress and Coping Measures" OR DE "Psychodiagnostic Interview"	61954
6	FT	TI (detect* OR psychological assessment* OR examination* OR screen* OR "psychological test*" OR "psychological interview*" OR "psychodiagnostic interview*" OR self-report* OR scale* OR inventory OR instrument OR "stress measure*") OR AB (detect* OR psychological assessment* OR examination* OR screen* OR "psychological test*" OR "psychological interview*" OR "psychodiagnostic interview*" OR self-report* OR scale* OR inventory OR instrument OR "stress measure*")	767551
7		5 OR 6	805066
8		1 AND 4 AND 7	1098
9		8 AND Narrow by Methodology: - meta analysis Narrow by Methodology: - systematic review	12
10		TI (anxiety OR depression OR "depressive symptom*" OR stress OR "psychological difficult*" OR "psychological symptom*" OR "sleep disturbance*" OR "sleep problem*")	182814
11		2 OR 10	183149
12		1 AND 7 AND 11 Year of Publication: 2005-2017, English	170
13	DE	DE "Counseling" OR DE "Psychotherapeutic Counseling" OR DE "Cognitive Therapy" OR DE "Cognitive Behavior Therapy" OR DE "Behavior Therapy" OR DE "Stress Management" OR DE "Anxiety Management"	89875
14	FT	TI ("psychological intervention*" OR "psychological treatment*" OR "cognitive behavio*" OR counseling OR counselling) OR AB ("psychological intervention*" OR "psychological treatment*" OR "cognitive behavio*" OR counseling OR counselling)	118463
15		13 OR 14	160734
16		1 AND 4 AND 15	129
17		16 AND Systematic reviews, English	3
18		16 AND random*	20
19		16 AND TI ("quality of life" OR seizure*) OR AB ("quality of life" OR seizure*) OR SU ("quality of life" OR seizure*) Year of Publication: 2000-2017, English	65

Rad: C19
Tillstånd: Epilepsi, misstänkt psykiatrisk samsjuklighet, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Bedömning av och åtgärd vid psykiatrisk samsjuklighet

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda bedömning av och åtgärd vid psykiatrisk samsjuklighet till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och misstänkt psykiatrisk samsjuklighet.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden kan öka förutsättningen för fortsatt korrekt handläggning och stödinsatser. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Depression, ångestsyndrom, autism, adhd eller add och psykos, är vanligare hos personer med epilepsi än i befolkningen generellt. Psykiatrisk samsjuklighet förekommer hos cirka hälften av alla personer med epilepsi och är ofta underdiagnostiserad. Det kan finnas ett samband mellan den psykiatriska diagnosen och epilepsin genom att orsaken till det psykiatriska tillståndet kan vara samma som orsaken till epilepsin.

Utöver den extra börda samsjukligheten innebär för individen med epilepsi, kan detta tillstånd i sig försämra personens anfallssituation. Vid psykiatrisk samsjuklighet kan dessutom speciell hänsyn behöva tas vid val av läkemedelsbehandling av såväl epilepsin som det psykiatriska tillståndet.

Personer med epilepsi och misstänkt psykiatrisk samsjuklighet kan därför behöva utredas för sin psykiatriska samsjuklighet. Denna bedömning, och vid behov behandling, görs vanligtvis av en psykiater eller barnpsykiater och syftar till att ställa korrekt psykiatrisk diagnos. Vårdinsatser till de här personerna samordnas ofta inom ramen för ett epilepsiteam.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och misstänkt psykiatrisk samsjuklighet, medför bedömning av och åtgärd vid psykiatrisk samsjuklighet, jämfört med om de inte får åtgärden

- en ökad förutsättning för korrekt ställd psykiatrisk diagnos och behandling (konsensus)
- rätt till och ökade förutsättningar för olika samhälleliga insatser (alternativt stödinsatser från kommun och landsting) (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av bedömning och åtgärd av psykiatrisk samsjuklighet för barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och misstänkt psykiatrisk samsjuklighet. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Under granskningen identifierades några publikationer i vilka samsjuklighet med psykiatriska sjukdomar belyses för personer med epilepsi [1–3]. Det finns även litteratur om hur samsjukligheten påverkar individens livskvalitet [4] och om behovet av kunskap vid bedömning och behandling av epilepsi och samsjuklighet med psykiatrisk sjukdom [5, 6].

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: Hos personer med epilepsi, med misstänkt psykiatrisk samsjuklighet, medför bedömning och åtgärd av psykiatrisk samsjuklighet ökad förutsättning för korrekt ställd psykiatrisk diagnos och behandling, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 100 procent av 96 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: Hos personer med epilepsi, med misstänkt psykiatrisk samsjuklighet, medför bedömning och åtgärd av psykiatrisk samsjuklighet rätt till och ökade förutsättningar för olika samhälleliga insatser (alt. stödinsatser från kommun och landsting), jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,6 procent av 85 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-01-17 **Ämne: NR Epilepsi Rad CC5.5 Psykisk samsjuklighet, bedömning av psykiater (barn, unga, vuxna)**			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy"[Majr] OR epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab]	145611
2	Mesh/FT	"Mental Disorders/diagnosis"[Majr] OR "Mental Disorders/therapy"[Majr] OR "Mental Disorders/epidemiology"[Majr]	450585
3	FT	(mental disorder*[tiab] OR mood disorder*[tiab] OR mood disturb*[tiab] OR mental illness*[tiab] OR psychiatr*[ti] OR psychiatric illness*[tiab] OR psychiatric diagnos*[tiab] OR psychiatric symptom*[tiab] OR psychiatric comorbid*[tiab] OR psychiatric condition*[tiab] OR psychiatric examination*[tiab] OR mental health*[tiab] OR depress*[tiab] OR anxiety[tiab] OR bipolar[tiab] OR phobia[tiab] OR phobic[tiab] OR mood[ti] OR ADHD[tiab] OR PTSD[tiab] OR personality disorder*[tiab] OR substance use disorder*[tiab] OR attention deficit[tiab] OR hyperactivity disorder*[tiab] OR posttraumatic stress[tiab] OR substance abuse*[tiab] OR psychotic[tiab] OR psychos*[tiab] OR autism*[tiab] OR autistic*[tiab]) NOT Medline[sb]	99451
4		2 OR 3	550036
5	Mesh/FT	"Comorbidity"[Mesh] OR comorbid*[tiab] OR multimorbid*[tiab] OR multi-morbid*[tiab] OR coexist*[tiab] OR co-exist*[tiab]	231111
6	Mesh/FT	"Psychological Techniques"[Mesh] OR "Psychiatric Status Rating Scales"[Mesh] OR "Psychological Tests"[Mesh] OR "Referral and Consultation"[Mesh] OR "Psychiatric Department, Hospital"[Majr] OR "Mental Health Services"[Majr] OR psychiatrist*[tiab] OR psychiatric consultation*[tiab] OR referral*[tiab] OR psychiatric department[tiab] OR psychiatric clinic*[tiab] OR psychiatric examination[tiab] OR mental health specialist*[tiab]	585755
7		1 AND 4 AND 5 AND 6 English, Danish, Swedish, Norwegian	232
8		7 AND Systematic Reviews	5
9	Mesh/FT	"Prevalence"[Mesh] OR "epidemiology" [Subheading] OR frequency[tiab] OR prevalence[tiab] OR occurrence*[tiab] OR diagnosis*[tiab] OR diagnostic[tiab] OR detect*[tiab] OR assessment*[tiab] OR examination*[tiab] OR screen*[tiab] OR management[tiab] OR managing[tiab] OR therap*[tiab] OR intervention*[tiab] OR treatment*[tiab] OR treating[tiab]	9006531
10		1 AND 4 AND 5 AND 9 Danish, Norwegian, Swedish, English	930
11		10 AND Systematic Reviews	33
12	Mesh/FT	Quality of Life[Majr] OR quality of life[tiab] OR life quality[tiab]	185347
13		6 OR 9	9296012

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2017-01-17 Ämne: NR Epilepsi Rad CC5.5 Psykisk samsjuklighet, bedömning av psykiater (barn, unga, vuxna)			
14		1 AND 4 AND 5 AND 12 AND 13 English, Danish, Swedish, Norwegian	123

Referenser

1. Tellez-Zenteno, JF, Patten, SB, Jette, N, Williams, J, Wiebe, S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. Epilepsia. 2007; 48(12):2336-44.
2. Jones, R, Rickards, H, Cavanna, AE. The prevalence of psychiatric disorders in epilepsy: a critical review of the evidence. Functional neurology. 2010; 25(4):191-4.
3. Osman, A, Seri, S, Cavanna, AE. Clinical characteristics of patients with epilepsy in a specialist neuropsychiatry service. Epilepsy & behavior : E&B. 2016; 58:44-7.
4. Johnson, EK, Jones, JE, Seidenberg, M, Hermann, BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. Epilepsia. 2004; 45(5):544-50.
5. Kanner, AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. Nature reviews Neurology. 2016; 12(2):106-16.
6. Mula, M. The pharmacological management of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy. Pharmacological research. 2016; 107:147-53.

Rad: C20
Tillstånd: Epilepsi med samsjuklighet för vilken centralstimulerande läkemedel är indicerat, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Centralstimulerande läkemedel som tillägg till antiepileptiska läkemedel

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda centralstimulerande läkemedel som tillägg till antiepileptiska läkemedel till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och samsjuklighet för vilken centralstimulerande läkemedel är indicerat.

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor svårighetsgrad. Åtgärden kan förbättra livskvalitet utan att öka risken för anfall, vilket stöds av klinisk erfarenhet.
Kommentar: I det vetenskapliga underlaget ingår barn och ungdomar, men det finns erfarenhet av åtgärden även för vuxna.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Adhd förekommer i ökad frekvens hos personer med epilepsi. I gruppen av barn med epilepsi beskrivs att 20–30 procent uppfyller kriterierna för diagnosen adhd. Huvudsymtomen vid adhd är bristande förmåga att reglera uppmärksamhet, impulser och aktivitetsnivå.

För att kunna ge adekvat behandling vid adhd i kombination med epilepsi krävs kunskap om effekt och biverkningar av centralstimulerande läkemedel, som är en vanlig typ av läkemedelsbehandling vid adhd. Epileptiska anfall har angetts som en möjlig biverkan vid behandling med centralstimulerande läkemedel. Risken att enstaka patienter får en försämrad anfallskontroll måste vägas mot de risker som alltför stor återhållsamhet med behandling kan medföra. Att undanhålla patienter med adhd-diagnos och epilepsi adekvat behandling ger risk för dåligt välbefinnande, försämran av livskvaliteten och försämrade möjligheter till utbildning och arbete med mera.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn och ungdomar med epilepsi och samsjuklighet, för vilken centralstimulerande läkemedel är indicerat, ger centralstimulerande läkemedel som

tillägg till antiepileptiska läkemedel, jämfört med placebo eller sedvanlig behandling

- inte någon tydligt ökad risk för försämrad anfallskontroll. Underlaget medger inte precisering. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

För vuxna saknas studier.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Granskningen var inriktad på att finna en eventuellt ökad anfallsfrekvens efter insatt behandling med centralstimulerande läkemedel. Behandling med centralstimulerande läkemedel har också kända biverkningar (till exempel påverkan på aptit och sömn) som måste bedömas på samma sätt för personer med epilepsi som för andra grupper.

Vilka studier ingår i granskningen?

I underlaget ingår två randomiserade kontrollerade studier med cross-over-metodik [1,2]. Detta betyder att deltagarna i studien randomiserats till att börja med antingen centralstimulantia (metylfenidat) som tillägg eller placebo som tillägg till antiepileptika. Därefter följer en period utan vare sig centralstimulatia eller placebo så att påverkan från dessa insatser elimineras (”wash-out”). Efter denna period skiftar man grupp så att de som fick placebo under den första perioden nu får centralstimulantia och de som fick centralstimulantia får placebo. Patienterna utgjorde således sina egna kontroller. Båda studierna var dubbelblinda.

I den första studien behandlades 10 barn med metylfenidat och placebo i vardera fyra veckor med en mellanliggande wash-out-period på två veckor. Inga patienter fick några anfall under studietiden [1].

I den andra studien behandlades 33 barn och ungdomar med metylfenidat i jämförelse med placebo [2]. Det primära målet för studien var att finna god metodik för en större klinisk studie. Det sekundära målet var att bedöma säkerheten vid olika doseringar av metylfenidat med bland annat rapport av anfallsfrekvens. För en tredjedel av patienterna pågick behandlingen med metylfenidat eller placebo i en vecka, för en tredjedel ökades dosen metylfenidat under en andra studievecka och den tredje gruppen fick ytterligare dosökning under en tredje vecka. Vid övergången mellan placebo och metylfenidat fanns en wash-out-period på en vecka. Det inträffade alltför få anfall under studietiden för att säkert kunna bedöma risken för försämrad anfallskontroll under behandling med metylfenidat. Ett flertal observationsstudier exkluderades på grund av att de var små och kontrollgrupp saknades [3-6].

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes maj 2016, januari, oktober och november 2017, maj och juni 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av epilepsi, samsjuklighet för vilken centralstimulerande läkemedel är indicerad (adhd)	5 656
Abstracts som bedömdes vara relevanta för ***hela*** behandlingsområdet av epilepsi, samsjuklighet för vilken centralstimulerande läkemedel är indicerad (adhd) utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå	44
RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget för aktuell frågeställning	2

Tabellering av inkluderade studier

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
1	Feldman, 1989 [7] USA	RCT with cross-over design	10 children (age 6 to 11 years) with seizures (single AED treatment) and attention-deficit disorder (ADHD).	Methylphenidate (0.3mg/kg per dose, twice a day, on school days for 4 weeks) with 2-week washout period before cross-over to placebo.	Placebo (4 weeks) with 2-week washout period before cross-over to methylphenidate.	**Seizure relapse:** None of the patients had seizures during the study period.	Of the five children who continued receiving methylphenidate beyond the study period, none had seizures during the extended period (3-12 months).
2	Gonzalez-Heydrich, 2010 [2] USA	RCT with cross-over design	33 children (age 6 to 18 years) diagnosed with epilepsy and ADHD.	Methylphenidate (1-3 weeks) with 1-week washout period before cross-over to placebo.	Placebo	**Seizure relapse:** **Intervention**=4 patients **Control**=3 patients	One child discontinued treatment under placebo but completed the entire active arm, whereas 10 children discontinued that active arm but completed their placebo treatment (p=.01).

				Group I: 18mg target dose, 1 week (n=3 patients). Group II: 36mg target dose (18mg first week, 36mg second week, 2 weeks in total) (n=9 patients). Group III: 54mg target dose (18mg first week, 36mg second week, 53mg third week, 3 weeks in total) (n=21 patients). Each group had one week wash-out before cross-over to placebo.			Preliminary indication of an increase in the daily risk of having a seizure with increasing doses of methylphenidate. It is important to note that the number of seizure events observed in the study is too small to confidently determine whether there is an increase in seizure risk from higher methylphenidate doses.

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Antal anfall	Absolut risk (K–I)	Relativ riskreduktion ((K–I)/K)	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Epileptiska anfall	43 (2) [1,2]				Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Kvalitet (-1) Precision (-1)	Få patienter i RCT studierna Kort uppföljning.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2449
2	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil* next spasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7227
3	1 OR 2	7239
Intervention: Drug therapy		
4	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]	1449
5	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	126818
6	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees	2225
7	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	745
8	MeSH descriptor: [Phenytoin] explode all trees	528
9	MeSH descriptor: [Valproic Acid] explode all trees	733
10	MeSH descriptor: [Phenobarbital] explode all trees	443
11	MeSH descriptor: [Pregabalin] explode all trees	268
12	MeSH descriptor: [Vigabatrin] explode all trees	118
13	MeSH descriptor: [Ethosuximide] explode all trees	11
14	MeSH descriptor: [Diazepam] explode all trees	1877
15	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees	8125
16	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	5046
17	MeSH descriptor: [Immunomodulation] explode all trees	7881
18	MeSH descriptor: [Pyridoxine] explode all trees	323
19	MeSH descriptor: [Cosyntropin] explode all trees	83
20	carbamazepine or tegretol or carbazepin or epitol or finlepsin or neurotol or amizepine or hydantol or antisacer or dilantin or phenytoin or epanutin or diphenylhydantoin or fenitoin or difenin or dihydan or "sodium diphenylhydantoinate" or epamin or "dipropyl acetate" or valproate or "valproic acid" or ergenyl or convulsofin or depakene or depakine or depakote or vupral or "2-propylpentanoic acid" or "2 propylpentanoic acid" or "propylisopropylacetic acid" or divalproex or phenobarbitone or phenobarbital or "phenylethylbarbituric acid" or phenemal or phenylbarbital or hysteps or luminal or gardenal or timox or oxcarbazepine or lamotrigine or trileptal or crisomet or lamictal or lamiktal or labileno or convalis or gabapentin or gabapentine or neurontin or topamax or topiramate or epitomax or levetiracetam or etiracetam or keppra or zonegran or zonisamide or felbamate or felbamyl or felbatol or taloxa or midazolam or lorazepam or clonazepam or diazepam or clobazam or cerebyx or prodilantin or fosphenytoin or Sultiam or ospolot or sulthiame or Pregabalin or lyrica or Vigabatrin or sabril or sabrilex or Lacosamide or vimpat or ethosuximide or emeside or suxilep or suksilep or petnidan or pyknolepsinum or zarontin or ethosuccimid or ethylmethylsuccimide or ethymal or "eslicarbazepine acetate" or aptiom or zebinix or stiripentol or immunoglobulin* or immunomodulatory or immunomodulation* or remacemide or ryridoxine or pyridoxine or pyridoxol or rodex or cortrosyn or ezogabine or cortosyn or ACTH or	33480

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL)		
	tetracosactide or tetracosactrin or tetracosapeptide or rufinamide or etigabine or perampanel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
21	anticonvulsants or anticonvulsives or antiepileptics or anti next convulsant* or anti next convulsive* or anti next epileptic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2615
22	(anticonvulsive or anticonvulsant or antiepileptic or "anti convulsive" or "anti convulsant" or "anti epileptic") next (drug* or treatment or therapy or agent* or medication):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1951
23	4-22 (OR)	163765
Combined sets		
24	3 AND 23	Central/ 3986
Limits		
25	pubmed or embase:an (Word variations have been searched)	670296
26	HS-HANDSRCH (Word variations have been searched)	175020

Embase via Elsevier 17 June 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/mj	134,673
2	epileptic*:ab,ti OR epileps*:ab,ti OR seizure:ab,ti OR seizures:ab,ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	237,701
3	1 OR 2	257,093
Intervention: Drug therapy		
4	'anticonvulsive agent'/exp/dd_dt	122,647
5	'anticonvulsant therapy'/exp	7,704
6	'anticonvulsant activity'/exp	7,460
7	'drug therapy'/de	414,545
8	'epilepsy'/exp/dm_dt	45,844
9	'convulsion'/dm_dt	2,595
10	'seizure'/dm_dt	17,738
11	'benzodiazepine derivative'/exp/dd_dt	54,050
12	'immunoglobulin'/exp/dd_dt	41,764
13	'immunomodulation'/exp	61,707
14	'pyridoxine'/exp/dd_dt	7,042
15	'tetracosactide'/exp/dd_dt	442
16	'drug therapy':ab,ti OR pharmacotherapy:ab,ti OR 'pharmacologic therapy':ab,ti OR 'pharmacologic treatment':ab,ti OR 'drug management':ab,ti	83,273
17	anticonvulsants:ab,ti OR anticonvulsives:ab,ti OR antiepileptics:ab,ti OR 'anti convulsants':ab,ti OR 'anti convulsives':ab,ti OR 'anti epileptics':ab,ti	12,198
18	((anticonvulsive OR anticonvulsant OR antiepileptic OR 'anti convulsive' OR 'anti convulsant' OR 'anti epileptic') NEXT/1 (drug* OR treatment OR therapy OR agent* OR medication)):ab,ti	34,804
19	carbamazepine:ab,ti OR tegretol:ab,ti OR carbazepin:ab,ti OR epitol:ab,ti OR finlepsin:ab,ti OR neurotol:ab,ti OR amiz-	445,006

Embase via Elsevier 17 June 2016		
	epine:ab,ti OR hydantol:ab,ti OR antisacer:ab,ti OR dilantin:ab,ti OR epanutin:ab,ti OR diphenylhydantoin:ab,ti OR fenitoin:ab,ti OR difenin:ab,ti OR dihydan:ab,ti OR 'sodium diphenylhydantoinate':ab,ti OR epamin:ab,ti OR 'dipropyl acetate':ab,ti OR valproate:ab,ti OR 'valproic acid':ab,ti OR ergenyl:ab,ti OR convulsofin:ab,ti OR depakene:ab,ti OR depakine:ab,ti OR depakote:ab,ti OR vupral:ab,ti OR '2-propylpentanoic acid':ab,ti OR '2 propylpentanoic acid':ab,ti OR 'propylisopropylacetic acid':ab,ti OR divalproex:ab,ti OR phenobarbitone:ab,ti OR phenobarbital:ab,ti OR 'phenylethylbarbituric acid':ab,ti OR phenemal:ab,ti OR phenylbarbital:ab,ti OR hysteps:ab,ti OR luminal:ab,ti OR gardenal:ab,ti OR timox:ab,ti OR oxcarbazepine:ab,ti OR trileptal:ab,ti OR crisomet:ab,ti OR lamictal:ab,ti OR lamiktal:ab,ti OR labileno:ab,ti OR convalis:ab,ti OR gabapentin:ab,ti OR gabapentine:ab,ti OR neurontin:ab,ti OR topamax:ab,ti OR topiramate:ab,ti OR epitomax:ab,ti OR levetiracetam:ab,ti OR etiracetam:ab,ti OR keppra:ab,ti OR zonegran:ab,ti OR zonisamide:ab,ti OR felbamate:ab,ti OR felbamyl:ab,ti OR felbatol:ab,ti OR taloxa:ab,ti OR cerebyx:ab,ti OR prodilantin:ab,ti OR fosphenytoin:ab,ti OR sultiam:ab,ti OR ospolot:ab,ti OR pregabalin:ab,ti OR lyrica:ab,ti OR vigabatrin:ab,ti OR sabril:ab,ti OR sabrilex:ab,ti OR lacosamide:ab,ti OR vimpat:ab,ti OR ethosuximide:ab,ti OR emeside:ab,ti OR suxilep:ab,ti OR suksilep:ab,ti OR petnidan:ab,ti OR pyknolepsinum:ab,ti OR zarontin:ab,ti OR ethosuccimid:ab,ti OR ethylmethylsuccimide:ab,ti OR ethymal:ab,ti OR 'eslicarbazepine acetate':ab,ti OR aptiom:ab,ti OR zebinix:ab,ti OR stiripentol:ab,ti OR immunoglobulin*:ab,ti OR immunomodulatory:ab,ti OR immunomodulation*:ab,ti OR remacemide:ab,ti OR ryridoxine:ab,ti OR pyridoxine:ab,ti OR pyridoxol:ab,ti OR rodex:ab,ti OR cortrosyn:ab,ti OR cortosyn:ab,ti OR acth:ab,ti OR tetracosactide:ab,ti OR tetracosactrin:ab,ti OR tetracosapeptide:ab,ti OR rufinamide:ab,ti OR etigabine:ab,ti OR perampanel:ab,ti OR ezogabine:ab,ti OR retigabine:ab,ti OR harkoseride:ab,ti OR phenytoin:ab,ti OR diphenin:ab,ti OR hydantoin:ab,ti OR midazolam:ab,ti OR lorazepam:ab,ti OR clonazepam:ab,ti OR diazepam:ab,ti OR clobazam:ab,ti	
20	4-19 (OR)	1,084,337
Combined sets		
21	3 AND 20	86,925
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications)		
22	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,419,380
Limits: Publication Type, Language, Human studies		
23	[article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim	21,651,623
24	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	25,015,270
25	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	5,978,089
26	(21 AND 22 AND 23 AND 24) NOT 25	3,744

PubMed via NLM 26 May 2016		
	Search terms	Items found

PubMed via NLM 26 May 2016		
Population: Epilepsy		
1	"Epilepsy"[Mesh]	139215
2	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	171533
3	1 OR 2	198057
Intervention: Drug therapy		
4	"Drug Therapy"[Mesh] OR "Epilepsy/drug therapy"[Mesh]	1163673
5	drug therapy[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR drug management[tiab]	71090
Intervention: Anticonvulsants		
6	"Anticonvulsants"[Mesh] OR "Anticonvulsants" [Pharmacological Action]	137965
7	((anticonvulsants[tiab] OR anticonvulsives[tiab] OR antiepileptics[tiab] OR anti convulsants[tiab] OR anti convulsives[tiab] OR anti epileptics[tiab])) OR ((anticonvulsive[tiab] OR anticonvulsant[tiab] OR antiepileptic[tiab] OR anti convulsive*[tiab] OR anti convulsant[tiab] OR anti epileptic[tiab]) AND (drug*[tiab] OR treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR agent*[tiab] OR medication[tiab]))	86417
Intervention: Drug therapy, substances		
8	"Benzodiazepines"[Mesh] OR "eslicarbazepine acetate" [Supplementary Concept] OR "Immunoglobulins/therapeutic use"[Mesh] OR "Immunomodulation"[Mesh] OR "S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol" [Supplementary Concept] OR "Pyridoxine"[Mesh] OR "Cosyntropin"[Mesh] OR "perampanel" [Supplementary Concept] OR "rufinamide" [Supplementary Concept] OR "Propofol"[Mesh]	438071
9	(carbamazepine[tiab] OR tegretol[tiab] OR carbazepin[tiab] OR epitol[tiab] OR finlepsin[tiab] OR neurotol[tiab] OR amizepine[tiab] OR hydantol[tiab] OR antisacer[tiab] OR dilantin[tiab] OR phenytoin[tiab] OR epanutin[tiab] OR diphenylhydantoin[tiab] OR fenitoin[tiab] OR difenin[tiab] OR dihydan[tiab] OR sodium diphenylhydantoinate[tiab] OR epamin[tiab] OR dipropyl acetate[tiab] OR valproate[tiab] OR valproic acid[tiab] OR ergenyl[tiab] OR convulsofin[tiab] OR depakene[tiab] OR depakine[tiab] OR depakote[tiab] OR vupral[tiab] OR 2-propylpentanoic acid[tiab] OR 2 propylpentanoic acid[tiab] OR propylisopropylacetic acid[tiab] OR divalproex[tiab] OR phenobarbitone[tiab] OR phenobarbital[tiab] OR phenylethylbarbituric acid[tiab] OR phenemal[tiab] OR phenylbarbital[tiab] OR hysteps[tiab] OR luminal[tiab] OR gardenal[tiab] OR timox[tiab] OR oxcarbazepine[tiab] OR trileptal[tiab] OR crisomet[tiab] OR lamictal[tiab] OR lamiktal[tiab] OR labileno[tiab] OR convalis[tiab] OR gabapentin[tiab] OR gabapentine[tiab] OR neurontin[tiab] OR topamax[tiab] OR topiramate[tiab] OR epitomax[tiab] OR levetiracetam[tiab] OR etiracetam[tiab] OR keppra[tiab] OR zonegran[tiab] OR zonisamide[tiab] OR felbamate[tiab] OR felbamyl[tiab] OR felbatol[tiab] OR taloxa[tiab] OR midazolam[tiab] OR lorazepam[tiab] OR clonazepam[tiab] OR diazepam[tiab] OR clobazam[tiab] OR cerebyx[tiab] OR prodilantin[tiab] OR fosphenytoin[tiab] OR Sultiam[tiab] OR ospolot[tiab] OR Pregabalin[tiab] OR lyrica[tiab] OR Vigabatrin[tiab] OR sabril[tiab] OR sabrilex[tiab] OR Lacosamide[tiab] OR vimpat[tiab] OR ethosuximide[tiab]	353371

PubMed via NLM 26 May 2016		
	OR emeside[tiab] OR suxilep[tiab] OR suksilep[tiab] OR petnidan[tiab] OR pyknolepsinum[tiab] OR zarontin[tiab] OR ethosuccimid[tiab] OR ethylmethylsuccimide[tiab] OR ethymal[tiab] OR eslicarbazepine acetate[tiab] OR aptiom[tiab] OR zebinix[tiab] OR stiripentol[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulatory[tiab] OR immunomodulation*[tiab] OR remacemide[tiab] OR ryridoxine[tiab] OR pyridoxine[tiab] OR pyridoxol[tiab] OR rodex[tiab] OR cortrosyn[tiab] OR cortosyn[tiab] OR ACTH[tiab] OR tetracosactide[tiab] OR tetracosactrin[tiab] OR tetracosapeptide[tiab] OR rufinamide[tiab] OR etigabine[tiab] OR perampanel[tiab] OR thiopentone[tiab] OR thiopentobarbital[tiab] OR penthiobarbital[tiab] OR thiomebumal[tiab] OR nesdonal[tiab] OR pentothal[tiab] OR sodipental[tiab] OR tiobarbital[tiab] OR trapanal[tiab] OR bomathal[tiab] OR thionembutal[tiab] OR disoprofol[tiab] OR 2,6 diisopropylphenol[tiab] OR diprivan[tiab] OR propofol[tiab] OR disoprivan[tiab] OR fresofol[tiab] OR ivofol[tiab] OR recofol[tiab] OR aquafol[tiab])	
10	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	1888446
Combined sets		
11	3 AND 10	62997
Study types: randomized controlled trials (filter: based on PubMed Clinical Queries specific/narrow)		
12	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	454390
Limits: Language		
13	Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
14	11 AND 12 AND 13	1799

Cochrane Library via Wiley 10 January 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken centralstimulerande läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3a)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2508
2	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantile next spasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7610
3	1 OR 2	7622
Intervention: CNS-drugs		
4	MeSH descriptor: [Diethylpropion] explode all trees	48
5	MeSH descriptor: [Methamphetamine] explode all trees	243
6	MeSH descriptor: [Benzphetamine] explode all trees	2
7	MeSH descriptor: [Pemoline] explode all trees	61
8	MeSH descriptor: [Dextroamphetamine] explode all trees	572
9	MeSH descriptor: [Lisdexamfetamine Dimesylate] explode all trees	68
10	MeSH descriptor: [Phentermine] this term only	57
11	MeSH descriptor: [Dexmethylphenidate Hydrochloride] explode all trees	24
12	MeSH descriptor: [Methylphenidate] explode all trees	1158
13	MeSH descriptor: [Caffeine] explode all trees	1571

Cochrane Library via Wiley 10 January 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken centralstimulerande läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3a)		
14	MeSH descriptor: [Atomoxetine Hydrochloride] explode all trees	188
15	MeSH descriptor: [Sodium Benzoate] explode all trees	11
16	MeSH descriptor: [Doxapram] explode all trees	69
17	"adipex p" or amfepramon* or amphetamin or amphetamine or armodafinil* or atomoxetin* or benzfetamin* or benzphetamin* or caffedrin* or caffeine or centedrin* or coffeinum or concerta or cylert or "d amphetamin" or "d amphetamine" or daytrana or deoxyephedrin* or desoxyephedrine or desoxyephedrin or desoxyn or dexamfetamin* or dexamphetamin* or dexedrin* or dexmethylphenidat* or "dextro amphetamin*" or dextroamphetamine or didrex or diethylpropion* or dietil or dopram or doxapram or duromin* or elvanse or equasym or focalin or ionamin* or lipomin or lisdexamfetamin* or lisdexamphetamin* or madrin* or metadate or metamfetamin* or methamphetamin or methamphetamine or methylamphetamin* or methylin or methyline or methylphenidat or methylphenidate or modafinil or modafinile or modiodal or "n methylamphetamin*" or "no doz" or pemolin* or phendimetrazin* or phenidylat* or phenoxazol* or phentermin* or phepranon* or propion or provigil or regenon or ritalin or ritaline or "sodium benzoate" or "benzoic acid" or sparlon or strattera or tenuate or tomoxetin* or tradon or tsentedrin* or vigil or vivarin or vyvanse or adipexp or alertec or anorex or curban or delgamer or dexitac or dextroamphetamin or dextrostat or dietilretard or docaton* or durvitan or maruate or moderatan or neobes or nobesin* or novigil or oxydess or percoffedrinol or percutafein* or phenylisohydantoin* or prefamon* or "quick pep" or regibon or tepanil:ti,ab,kw	7587
18	4-17 (OR)	7587
Combined sets		
19	3 AND 18	44 CDSR/4 DARE/0 Central/ 40 HTA/0

Embase via Elsevier 11 January 2017 Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken centralstimulerande läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3a)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/mj	137,919
2	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	152,659
3	1 OR 2	187,472
Intervention: CNS-drugs		
4	'amfepramone'/exp OR 'methamphetamine'/exp OR 'benzphetamine'/exp OR 'pemoline'/exp OR 'dexamphetamine'/exp OR 'lisdexamfetamine'/exp OR 'phentermine'/exp	103,641

Embase via Elsevier 11 January 2017 **Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken centralstimulerande läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3a)**		
	OR 'modafinil'/exp OR 'dexmethylphenidate'/exp OR 'armodafinil'/exp OR 'methylphenidate'/exp OR 'caffeine'/exp OR 'atomoxetine'/exp OR 'benzoic acid'/exp OR 'doxapram'/exp	
5	'adipex p':ab,ti OR amfepramon*:ab,ti OR amphetamin:ab,ti OR amphetamine:ab,ti OR armodafinil*:ab,ti OR atomoxetin*:ab,ti OR benzfetamin*:ab,ti OR benzphetamin*:ab,ti OR caffedrin*:ab,ti OR caffeine:ab,ti OR centedrin*:ab,ti OR coffeinum:ab,ti OR concerta:ab,ti OR cylert:ab,ti OR 'd amphetamin':ab,ti OR 'd amphetamine':ab,ti OR daytrana:ab,ti OR deoxyephedrin*:ab,ti OR desoxyephedrine:ab,ti OR desoxyephedrin:ab,ti OR desoxyn:ab,ti OR dexamfetamin*:ab,ti OR dexamphetamin*:ab,ti OR dexedrin*:ab,ti OR dexmethylphenidat*:ab,ti OR 'dextro amphetamin*':ab,ti OR dextroamphetamine:ab,ti OR didrex:ab,ti OR diethylpropion*:ab,ti OR dietil:ab,ti OR dopram:ab,ti OR doxapram:ab,ti OR duromin*:ab,ti OR elvanse:ab,ti OR equasym:ab,ti OR focalin:ab,ti OR ionamin*:ab,ti OR lipomin:ab,ti OR lisdexamfetamin*:ab,ti OR lisdexamphetamin*:ab,ti OR madrin*:ab,ti OR metadate:ab,ti OR metamfetamin*:ab,ti OR methamphetamin:ab,ti OR methamphetamine:ab,ti OR methylamphetamin*:ab,ti OR methylin:ab,ti OR methyline:ab,ti OR methylphenidat:ab,ti OR methylphenidate:ab,ti OR modafinil:ab,ti OR modafinile:ab,ti OR modiodal:ab,ti OR 'n methylamphetamin*':ab,ti OR 'no doz':ab,ti OR pemolin*:ab,ti OR phendimetrazin*:ab,ti OR phenidylat*:ab,ti OR phenoxazol*:ab,ti OR phentermin*:ab,ti OR phepranon*:ab,ti OR propion:ab,ti OR provigil:ab,ti OR regenon:ab,ti OR ritalin:ab,ti OR ritaline:ab,ti OR 'sodium benzoate':ab,ti OR 'benzoic acid':ab,ti OR sparlon:ab,ti OR strattera:ab,ti OR tenuate:ab,ti OR tomoxetin*:ab,ti OR tradon:ab,ti OR tsentedrin*:ab,ti OR vigil:ab,ti OR vivarin:ab,ti OR vyvanse:ab,ti OR adipexp:ti,ab OR alertec:ti,ab OR anorex:ti,ab OR curban:ti,ab OR delgamer:ti,ab OR dexitac:ti,ab OR dextroamphetamin:ti,ab OR dextrostat:ti,ab OR dietilretard:ti,ab OR docaton*:ti,ab OR durvitan:ti,ab OR maruate:ti,ab OR moderatan:ti,ab OR neobes:ti,ab OR nobesin*:ti,ab OR novigil:ti,ab OR oxydess:ti,ab OR percoffedrinol:ti,ab OR percutafein*:ti,ab OR phenylisohydantoin*:ti,ab OR prefamon*:ti,ab OR 'quick pep':ti,ab OR regibon:ti,ab OR tepanil:ti,ab	87,216
6	4 OR 5	132,422
Study types: reviews, RCT strategy based on SIGN filter (with modifications)		
7	([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	201,990
8	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'review'/exp	2,281,963
9	(systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab	212,586
10	7 OR 8 OR 9	2,337,683
11	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,499,100
Limits: language, human studies, publication type		

Embase via Elsevier 11 January 2017 **Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken centralstimulerande läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3a)**		
12	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
13	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	
14	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim OR [review]/lim)	
Combined sets		
15	(3 AND 6 AND 10 AND 12 AND 14) NOT 13	160

PubMed via NLM 10 January 2017 **Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken centralstimulerande läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3a)**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	"Epilepsy"[Mesh]	142053
2	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	177436
3	1 OR 2	203784
Intervention: CNS-drugs		
4	"Diethylpropion"[Mesh] OR "Methamphetamine"[Mesh] OR "Benzphetamine"[Mesh] OR "Pemoline"[Mesh] OR "Dextroamphetamine"[Mesh] OR "Lisdexamfetamine Dimesylate"[Mesh] OR "Phentermine"[Mesh:NoExp] OR "modafinil" [Supplementary Concept] OR "Dexmethylphenidate Hydrochloride"[Mesh] OR "armodafinil" [Supplementary Concept] OR "Methylphenidate"[Mesh] OR "Caffeine"[Mesh] OR "Atomoxetine Hydrochloride"[Mesh] OR "Sodium Benzoate"[Mesh] OR "Doxapram"[Mesh]	45072
5	adipex p[tiab] OR amfepramon*[tiab] OR amphetamin[tiab] OR amphetamine[tiab] OR armodafinil*[tiab] OR atomoxetin*[tiab] OR benzfetamin*[tiab] OR benzphetamin*[tiab] OR caffedrin*[tiab] OR caffeine[tiab] OR centedrin*[tiab] OR coffeinum[tiab] OR concerta[tiab] OR cylert[tiab] OR d amphetamin[tiab] OR d amphetamine[tiab] OR daytrana[tiab] OR deoxyephedrin*[tiab] OR desoxyephedrine[tiab] OR desoxyephedrin[tiab] OR desoxyn[tiab] OR dexamfetamin*[tiab] OR dexamphetamin*[tiab] OR dexedrin*[tiab] OR dexmethylphenidat*[tiab] OR dextro amphetamin*[tiab] OR dextroamphetamine[tiab] OR didrex[tiab] OR diethylpropion*[tiab] OR dietil[tiab] OR dopram[tiab] OR doxapram[tiab] OR duromin*[tiab] OR elvanse[tiab] OR equasym[tiab] OR focalin[tiab] OR ionamin*[tiab] OR lipomin[tiab] OR lisdexamfetamin*[tiab] OR lisdexamphetamin*[tiab] OR madrin*[tiab] OR metadate[tiab] OR metamfetamin*[tiab] OR methamphetamin[tiab] OR methamphetamine[tiab] OR methylamphetamin*[tiab] OR methylin[tiab] OR methyline[tiab] OR methylphenidat[tiab] OR methylphenidate[tiab] OR modafinil[tiab] OR modafinile[tiab] OR modiodal[tiab] OR N-Methylamphetamin*[tiab] OR No Doz[tiab] OR pemolin*[tiab] OR phendimetrazin*[tiab] OR phenidylat*[tiab] OR phenoxazol*[tiab] OR phentermin*[tiab] OR phepranon*[tiab] OR propion[tiab] OR provigil[tiab] OR regenon[tiab] OR ritalin[tiab] OR ritaline[tiab] OR sodium benzoate[tiab] OR sparlon[tiab] OR strattera[tiab] OR	65358

PubMed via NLM 10 January 2017 Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken centralstimulerande läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3a)		
	tenuate[tiab] OR tomoxetin*[tiab] OR tradon[tiab] OR tsentedrin*[tiab] OR vigil[tiab] OR vivarin[tiab] OR vyvanse[tiab]	
6	4 OR 5	75160
Study types: systematic reviews (filter: PubMed systematic reviews subset), randomised controlled trials (filter: PubMed clinical queries, therapy, specific/narrow) [1]		
7	systematic[sb]	
8	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	472577
Limits: language, human studies		
9	Filters: Swedish; Norwegian; English; Danish	
10	("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]	4287910
Combined sets		
11	(3 AND 6 AND 7 AND 9) NOT 10	19
12	(3 AND 6 AND 8 AND 9) NOT 10	10

Cochrane Library via Wiley 25 October 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) Title: Epilepsy – Drug therapy Search terms		Items found
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2600
	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil next spasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8530
	1 OR 2	8542
Intervention: Add on therapy CNS-drugs		
	MeSH descriptor: [Diethylpropion] explode all trees	48
	MeSH descriptor: [Methamphetamine] explode all trees	257
	MeSH descriptor: [Benzphetamine] explode all trees	2
	MeSH descriptor: [Pemoline] explode all trees	61
	MeSH descriptor: [Dextroamphetamine] explode all trees	581
	MeSH descriptor: [Lisdexamfetamine Dimesylate] explode all trees	72
	MeSH descriptor: [Phentermine] this term only	58
	MeSH descriptor: [Dexmethylphenidate Hydrochloride] explode all trees	24
	MeSH descriptor: [Methylphenidate] explode all trees	1208
	MeSH descriptor: [Caffeine] explode all trees	1650
	MeSH descriptor: [Atomoxetine Hydrochloride] explode all trees	197
	MeSH descriptor: [Sodium Benzoate] explode all trees	11
	MeSH descriptor: [Doxapram] explode all trees	71
	"adipex p" or amfepramon* or amphetamin or amphetamine or armodafinil* or atomoxetin* or benzfetamin* or benzphetamin* or caffedrin* or caffeine or centedrin* or coffeinum or concerta or cylert or "d amphetamin" or "d amphetamine" or daytrana or deoxyephedrin* or desoxyephedrine or desoxyephedrin or desoxyn or dexamfetamin* or dexamphetamin* or dexedrin* or dexmethylphenidat* or "dextro amphetamin*" or dextroamphetamine or didrex or diethylpropion* or dietil or dopram or doxapram or duromin* or elvanse or equasym or focalin or ionamin* or lipomin or lisdexamfetamin* or lisdexamphetamin* or madrin* or metadate	8221

[1] Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. BMJ 2005;330(7501):1179.

	or metamfetamin* or methamphetamin or methamphetamine or methylamphetamin* or methylin or methyline or methylphenidat or methylphenidate or modafinil or modafinile or modiodal or "n methylamphetamin*" or "no doz" or pemolin* or phendimetrazin* or phenidylat* or phenoxazol* or phentermin* or phepranon* or propion or provigil or regenon or ritalin or ritaline or "sodium benzoate" or "benzoic acid" or sparlon or strattera or tenuate or tomoxetin* or tradon or tsentedrin* or vigil or vivarin or vyvanse or adipexp or alertec or anorex or curban or delgamer or dexitac or dextroamphetamin or dextrostat or dietilretard or docaton* or durvitan or maruate or moderatan or neobes or nobesin* or novigil or oxydess or percoffedrinol or percutafein* or phenylisohydantoin* or prefamon* or "quick pep" or regibon or tepanil:ti,ab,kw	
	4-17 (OR)	*8221*
Combined sets		
	3 AND 18	54 CDSR/4 DARE/0 Central/ 50 HTA/0

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase
phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 25 October 2017 **Title: Epilepsy – drug therapy** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/mj	141,806
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	158,159
	1 OR 2	193,462
Intervention: Add-on therapy CNS-drugs		
	'amfepramone'/exp OR 'methamphetamine'/exp OR 'benzphetamine'/exp OR 'pemoline'/exp OR 'dexamphetamine'/exp OR 'lisdexamfetamine'/exp OR 'phentermine'/exp OR 'modafinil'/exp OR 'dexmethylphenidate'/exp OR 'armodafinil'/exp OR 'methylphenidate'/exp OR 'caffeine'/exp OR 'atomoxetine'/exp OR 'benzoic acid'/exp OR 'doxapram'/exp	107,346
	'adipex p':ab,ti OR amfepramon*:ab,ti OR amphetamin:ab,ti OR amphetamine:ab,ti OR armodafinil*:ab,ti OR atomoxetin*:ab,ti OR benzfetamin*:ab,ti OR benzphetamin*:ab,ti OR caffedrin*:ab,ti OR caffeine:ab,ti OR centedrin*:ab,ti OR coffeinum:ab,ti OR concerta:ab,ti OR cylert:ab,ti OR 'd amphetamin':ab,ti OR 'd amphetamine':ab,ti OR daytrana:ab,ti OR deoxyephedrin*:ab,ti OR desoxyephedrine:ab,ti OR desoxyephedrin:ab,ti OR desoxyn:ab,ti OR dexamfetamin*:ab,ti OR dexamphetamin*:ab,ti	90,529

	OR dexedrin*:ab,ti OR dexmethylphenidat*:ab,ti OR 'dextro amphetamin*':ab,ti OR dextroamphetamine:ab,ti OR didrex:ab,ti OR diethylpropion*:ab,ti OR dietil:ab,ti OR dopram:ab,ti OR doxapram:ab,ti OR duromin*:ab,ti OR elvanse:ab,ti OR equasym:ab,ti OR focalin:ab,ti OR ionamin*:ab,ti OR lipomin:ab,ti OR lisdexamfetamin*:ab,ti OR lisdexamphetamin*:ab,ti OR madrin*:ab,ti OR metadate:ab,ti OR metamfetamin*:ab,ti OR methamphetamin:ab,ti OR methamphetamine:ab,ti OR methylamphetamin*:ab,ti OR methylin:ab,ti OR methyline:ab,ti OR methylphenidat:ab,ti OR methylphenidate:ab,ti OR modafinil:ab,ti OR modafinile:ab,ti OR modiodal:ab,ti OR 'n methylamphetamin*':ab,ti OR 'no doz':ab,ti OR pemolin*:ab,ti OR phendimetrazin*:ab,ti OR phenidylat*:ab,ti OR phenoxazol*:ab,ti OR phentermin*:ab,ti OR phepranon*:ab,ti OR propion:ab,ti OR provigil:ab,ti OR regenon:ab,ti OR ritalin:ab,ti OR ritaline:ab,ti OR 'sodium benzoate':ab,ti OR 'benzoic acid':ab,ti OR sparlon:ab,ti OR strattera:ab,ti OR tenuate:ab,ti OR tomoxetin*:ab,ti OR tradon:ab,ti OR tsentedrin*:ab,ti OR vigil:ab,ti OR vivarin:ab,ti OR vyvanse:ab,ti OR adipexp:ti,ab OR alertec:ti,ab OR anorex:ti,ab OR curban:ti,ab OR delgamer:ti,ab OR dexitac:ti,ab OR dextroamphetamin:ti,ab OR dextrostat:ti,ab OR dietilretard:ti,ab OR docaton*:ti,ab OR durvitan:ti,ab OR maruate:ti,ab OR moderatan:ti,ab OR neobes:ti,ab OR nobesin*:ti,ab OR novigil:ti,ab OR oxydess:ti,ab OR percoffedrinol:ti,ab OR percutafein*:ti,ab OR phenylisohydantoin*:ti,ab OR prefamon*:ti,ab OR 'quick pep':ti,ab OR regibon:ti,ab OR tepanil:ti,ab	
	4 OR 5	*137,110*
Limits: language, human studies, publication type		
	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,319,588
	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim OR [review]/lim)	
Combined sets		
	(3 AND 6 AND 7 AND 9) NOT 8	599

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 24 October 2017 **Title: Epilepsy – drug therapy** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
	"Epilepsy"[Mesh]	145916
	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	184164
	1 OR 2	210769
Intervention: Add on therapy CNS-drugs		
	"Diethylpropion"[Mesh] OR "Methamphetamine"[Mesh] OR "Benzphetamine"[Mesh] OR "Pemoline"[Mesh] OR "Dextroamphetamine"[Mesh] OR "Lisdexamfetamine Dimesylate"[Mesh] OR "Phentermine"[Mesh:NoExp] OR "modafinil" [Supplementary Concept] OR "Dexmethylphenidate Hydrochloride"[Mesh] OR "armodafinil"	46008

	[Supplementary Concept] OR "Methylphenidate"[Mesh] OR "Caffeine"[Mesh] OR "Atomoxetine Hydrochloride"[Mesh] OR "Sodium Benzoate"[Mesh] OR "Doxapram"[Mesh]	
	adipex p[tiab] OR amfepramon*[tiab] OR amphetamin[tiab] OR amphetamine[tiab] OR armodafinil*[tiab] OR atomoxetin*[tiab] OR benzfetamin*[tiab] OR benzphetamin*[tiab] OR caffedrin*[tiab] OR caffeine[tiab] OR centedrin*[tiab] OR coffeinum[tiab] OR concerta[tiab] OR cylert[tiab] OR d amphetamin[tiab] OR d amphetamine[tiab] OR daytrana[tiab] OR deoxyephedrin*[tiab] OR desoxyephedrine[tiab] OR desoxyephedrin[tiab] OR desoxyn[tiab] OR dexamfetamin*[tiab] OR dexamphetamin*[tiab] OR dexedrin*[tiab] OR dexmethylphenidat*[tiab] OR dextro amphetamin*[tiab] OR dextroamphetamine[tiab] OR didrex[tiab] OR diethylpropion*[tiab] OR dietil[tiab] OR dopram[tiab] OR doxapram[tiab] OR duromin*[tiab] OR elvanse[tiab] OR equasym[tiab] OR focalin[tiab] OR ionamin*[tiab] OR lipomin[tiab] OR lisdexamfetamin*[tiab] OR lisdexamphetamin*[tiab] OR madrin*[tiab] OR metadate[tiab] OR metamfetamin*[tiab] OR methamphetamin[tiab] OR methamphetamine[tiab] OR methylamphetamin*[tiab] OR methylin[tiab] OR methyline[tiab] OR methylphenidat[tiab] OR methylphenidate[tiab] OR modafinil[tiab] OR modafinile[tiab] OR modiodal[tiab] OR N-Methylamphetamin*[tiab] OR No Doz[tiab] OR pemolin*[tiab] OR phendimetrazin*[tiab] OR phenidylat*[tiab] OR phenoxazol*[tiab] OR phentermin*[tiab] OR phepranon*[tiab] OR propion[tiab] OR provigil[tiab] OR regenon[tiab] OR ritalin[tiab] OR ritaline[tiab] OR sodium benzoate[tiab] OR sparlon[tiab] OR strattera[tiab] OR tenuate[tiab] OR tomoxetin*[tiab] OR tradon[tiab] OR tsentedrin*[tiab] OR vigil[tiab] OR vivarin[tiab] OR vyvanse[tiab]	67344
	4 OR 5	*77256*
Limits: language, human studies		
	Filters: Swedish; Norwegian; English; Danish	
	("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]	4385721
Combined sets		
	(3 AND 6 AND 7) NOT 8	811

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[OT]= Other term
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

Cochrane Library via Wiley 24 November 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: Epilepsy – Drug therapy** **Search terms**	**Items found**
Population: Epilepsy	
MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2611
epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil* next spasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8595

	1 OR 2	8596
Intervention: Drug therapy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]	1534
	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	135427
	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees	2352
	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	696
	MeSH descriptor: [Phenytoin] explode all trees	538
	MeSH descriptor: [Valproic Acid] explode all trees	772
	MeSH descriptor: [Phenobarbital] explode all trees	452
	MeSH descriptor: [Pregabalin] explode all trees	337
	MeSH descriptor: [Vigabatrin] explode all trees	122
	MeSH descriptor: [Ethosuximide] explode all trees	11
	MeSH descriptor: [Diazepam] explode all trees	1862
	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees	7995
	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	5707
	MeSH descriptor: [Immunomodulation] explode all trees	8438
	MeSH descriptor: [Pyridoxine] explode all trees	331
	MeSH descriptor: [Cosyntropin] explode all trees	85
	carbamazepine or tegretol or carbazepin or epitol or finlepsin or neurotol or amizepine or hydantol or antisacer or dilantin or phenytoin or epanutin or diphenylhydantoin or fenitoin or difenin or dihydan or "sodium diphenylhydantoinate" or epamin or "dipropyl acetate" or valproate or "valproic acid" or ergenyl or convulsofin or depakene or depakine or depakote or vupral or "2-propylpentanoic acid" or "2 propylpentanoic acid" or "propylisopropylacetic acid" or divalproex or phenobarbitone or phenobarbital or "phenylethylbarbituric acid" or phenemal or phenylbarbital or hysteps or luminal or gardenal or timox or oxcarbazepine or lamotrigine or trileptal or crisomet or lamictal or lamiktal or labileno or convalis or gabapentin or gabapentine or neurontin or topamax or topiramate or epitomax or levetiracetam or etiracetam or keppra or zonegran or zonisamide or felbamate or felbamyl or felbatol or taloxa or midazolam or lorazepam or clonazepam or diazepam or clobazam or cerebyx or prodilantin or fosphenytoin or Sultiam or ospolot or sulthiame or Pregabalin or lyrica or Vigabatrin or sabril or sabrilex or Lacosamide or vimpat or ethosuximide or emeside or suxilep or suksilep or petnidan or pyknolepsinum or zarontin or ethosuccimid or ethylmethylsuccimide or ethymal or "eslicarbazepine acetate" or aptiom or zebinix or stiripentol or immunoglobulin* or immunomodulatory or immunomodulation* or remacemide or ryridoxine or pyridoxine or pyridoxol or rodex or cortrosyn or ezogabine or cortosyn or ACTH or tetracosactide or tetracosactrin or tetracosapeptide or rufinamide or etigabine or perampanel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39067
	anticonvulsants or anticonvulsives or antiepileptics or anti next convulsant* or anti next convulsive* or anti next epileptic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2846
	(anticonvulsive or anticonvulsant or antiepileptic or "anti convulsive" or "anti convulsant" or "anti epileptic") next (drug* or treatment or therapy or agent* or medication):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2415
	4-22 (OR)	*178038*
Combined sets		
	3 AND 23	*4964*
Limits		
	pubmed or embase:an (Word variations have been searched)	807219
	HS-HANDSRCH (Word variations have been searched)	174401
	(24 NOT 25) OR (24 AND 26)	**1677**

		Central/ 1262
	((24 NOT 25) OR (24 AND 26)) from 2016 to 2017	**CDSR/53 DARE/0 HTA/0**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 24 November 2017 **Title: Epilepsy – Drug therapy** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/mj	142,446
	epileptic*:ab,ti OR epileps*:ab,ti OR seizure:ab,ti OR seizures:ab,ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	258,154
	1 OR 2	278,249
Intervention: Drug therapy		
	'anticonvulsive agent'/exp/dd_dt	135,796
	'anticonvulsant therapy'/exp	8,894
	'anticonvulsant activity'/exp	8,055
	'drug therapy'/de	509,804
	'epilepsy'/exp/dm_dt	49,563
	'convulsion'/dm_dt	2,725
	'seizure'/dm_dt	19,168
	'benzodiazepine derivative'/exp/dd_dt	60,903
	'immunoglobulin'/exp/dd_dt	44,919
	'immunomodulation'/exp	68,361
	'pyridoxine'/exp/dd_dt	7,388
	'tetracosactide'/exp/dd_dt	460
	'drug therapy':ab,ti OR pharmacotherapy:ab,ti OR 'pharmacologic therapy':ab,ti OR 'pharmacologic treatment':ab,ti OR 'drug management':ab,ti	90,878
	anticonvulsants:ab,ti OR anticonvulsives:ab,ti OR antiepileptics:ab,ti OR 'anti convulsants':ab,ti OR 'anti convulsives':ab,ti OR 'anti epileptics':ab,ti	13,193

	((anticonvulsive OR anticonvulsant OR antiepileptic OR 'anti convulsive' OR 'anti convulsant' OR 'anti epileptic') NEXT/1 (drug* OR treatment OR therapy OR agent* OR medication)):ab,ti	37,939
	carbamazepine:ab,ti OR tegretol:ab,ti OR carbazepin:ab,ti OR epitol:ab,ti OR finlepsin:ab,ti OR neurotol:ab,ti OR amizepine:ab,ti OR hydantol:ab,ti OR antisacer:ab,ti OR dilantin:ab,ti OR epanutin:ab,ti OR diphenylhydantoin:ab,ti OR fenitoin:ab,ti OR difenin:ab,ti OR dihydan:ab,ti OR 'sodium diphenylhydantoinate':ab,ti OR epamin:ab,ti OR 'dipropyl acetate':ab,ti OR valproate:ab,ti OR 'valproic acid':ab,ti OR ergenyl:ab,ti OR convulsofin:ab,ti OR depakene:ab,ti OR depakine:ab,ti OR depakote:ab,ti OR vupral:ab,ti OR '2-propylpentanoic acid':ab,ti OR '2 propylpentanoic acid':ab,ti OR 'propylisopropylacetic acid':ab,ti OR divalproex:ab,ti OR phenobarbitone:ab,ti OR phenobarbital:ab,ti OR 'phenylethylbarbituric acid':ab,ti OR phenemal:ab,ti OR phenylbarbital:ab,ti OR hysteps:ab,ti OR luminal:ab,ti OR gardenal:ab,ti OR timox:ab,ti OR oxcarbazepine:ab,ti OR trileptal:ab,ti OR crisomet:ab,ti OR lamictal:ab,ti OR lamiktal:ab,ti OR labileno:ab,ti OR convalis:ab,ti OR gabapentin:ab,ti OR gabapentine:ab,ti OR neurontin:ab,ti OR topamax:ab,ti OR topiramate:ab,ti OR epitomax:ab,ti OR levetiracetam:ab,ti OR etiracetam:ab,ti OR keppra:ab,ti OR zonegran:ab,ti OR zonisamide:ab,ti OR felbamate:ab,ti OR felbamyl:ab,ti OR felbatol:ab,ti OR taloxa:ab,ti OR cerebyx:ab,ti OR prodilantin:ab,ti OR fosphenytoin:ab,ti OR sultiam:ab,ti OR ospolot:ab,ti OR pregabalin:ab,ti OR lyrica:ab,ti OR vigabatrin:ab,ti OR sabril:ab,ti OR sabrilex:ab,ti OR lacosamide:ab,ti OR vimpat:ab,ti OR ethosuximide:ab,ti OR emeside:ab,ti OR suxilep:ab,ti OR suksilep:ab,ti OR petnidan:ab,ti OR pyknolepsinum:ab,ti OR zarontin:ab,ti OR ethosuccimid:ab,ti OR ethylmethylsuccimide:ab,ti OR ethymal:ab,ti OR 'eslicarbazepine acetate':ab,ti OR aptiom:ab,ti OR zebinix:ab,ti OR stiripentol:ab,ti OR immunoglobulin*:ab,ti OR immunomodulatory:ab,ti OR immunomodulation*:ab,ti OR remacemide:ab,ti OR ryridoxine:ab,ti OR pyridoxine:ab,ti OR pyridoxol:ab,ti OR rodex:ab,ti OR cortrosyn:ab,ti OR cortosyn:ab,ti OR acth:ab,ti OR tetracosactide:ab,ti OR tetracosactrin:ab,ti OR tetracosapeptide:ab,ti OR rufinamide:ab,ti OR etigabine:ab,ti OR perampanel:ab,ti OR ezogabine:ab,ti OR retigabine:ab,ti OR harkoseride:ab,ti OR phenytoin:ab,ti OR diphenin:ab,ti OR hydantoin:ab,ti OR midazolam:ab,ti OR lorazepam:ab,ti OR clonazepam:ab,ti OR diazepam:ab,ti OR clobazam:ab,ti	457,114
	5-20 (OR)	*1,227,236*
Combined sets		
	4 AND 20	*94,721*
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications), systematic reviews		
	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,637,681
	'systematic review'/de	148,766
	'meta analysis'/de	132,957
	[cochrane review]/lim	16,601
	(systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab	246,835
	23-26 (OR)	*312,462*
Limits: Publication Type, Language, Human studies		
	[article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim	22,997,779

	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	27,178,863
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	*6,340,692*
	(21 AND 22 AND 28 AND 29) NOT 30	4,109
	(21 AND 27 AND 29) NOT 30 [2016-2017]/py	352

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 23 November 2017 **Title: Epilepsy – Drug therapy** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
	"Epilepsy"[Mesh]	146144
	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	184935
	1 OR 2	211553
Intervention: Drug therapy		
	"Drug Therapy"[Mesh] OR "Epilepsy/drug therapy"[Mesh]	1238806
	drug therapy[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR drug management[tiab]	76060
Intervention: Drug therapy		
	"Anticonvulsants"[Mesh] OR "Anticonvulsants" [Pharmacological Action]	142661
	((anticonvulsants[tiab] OR anticonvulsives[tiab] OR antiepileptics[tiab] OR anti convulsants[tiab] OR anti convulsives[tiab] OR anti epileptics[tiab])) OR ((anticonvulsive[tiab] OR anticonvulsant[tiab] OR antiepileptic[tiab] OR anti convulsive*[tiab] OR anti convulsant[tiab] OR anti epileptic[tiab]) AND (drug*[tiab] OR treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR agent*[tiab] OR medication[tiab]))	39301
Intervention: Drug therapy		
	"Benzodiazepines"[Mesh] OR "eslicarbazepine acetate" [Supplementary Concept] OR "Immunoglobulins/therapeutic use"[Mesh] OR "Immunomodulation"[Mesh] OR "S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol" [Supplementary Concept] OR "Pyridoxine"[Mesh] OR "Cosyntropin"[Mesh] OR "perampanel" [Supplementary Concept] OR "rufinamide" [Supplementary Concept] OR "Propofol"[Mesh]	466096
	(carbamazepine[tiab] OR tegretol[tiab] OR carbazepin[tiab] OR epitol[tiab] OR finlepsin[tiab] OR neurotol[tiab] OR amizepine[tiab] OR hydantol[tiab] OR antisacer[tiab] OR dilantin[tiab] OR pheny-	375100

	toin[tiab] OR epanutin[tiab] OR diphenylhydantoin[tiab] OR fenitoin[tiab] OR difenin[tiab] OR dihydan[tiab] OR sodium diphenylhydantoinate[tiab] OR epamin[tiab] OR dipropyl acetate[tiab] OR valproate[tiab] OR valproic acid[tiab] OR ergenyl[tiab] OR convulsofin[tiab] OR depakene[tiab] OR depakine[tiab] OR depakote[tiab] OR vupral[tiab] OR 2-propylpentanoic acid[tiab] OR 2 propylpentanoic acid[tiab] OR propylisopropylacetic acid[tiab] OR divalproex[tiab] OR phenobarbitone[tiab] OR phenobarbital[tiab] OR phenylethylbarbituric acid[tiab] OR phenemal[tiab] OR phenylbarbital[tiab] OR hysteps[tiab] OR luminal[tiab] OR gardenal[tiab] OR timox[tiab] OR oxcarbazepine[tiab] OR trileptal[tiab] OR crisomet[tiab] OR lamictal[tiab] OR lamiktal[tiab] OR labileno[tiab] OR convalis[tiab] OR gabapentin[tiab] OR gabapentine[tiab] OR neurontin[tiab] OR topamax[tiab] OR topiramate[tiab] OR epitomax[tiab] OR levetiracetam[tiab] OR etiracetam[tiab] OR keppra[tiab] OR zonegran[tiab] OR zonisamide[tiab] OR felbamate[tiab] OR felbamyl[tiab] OR felbatol[tiab] OR taloxa[tiab] OR midazolam[tiab] OR lorazepam[tiab] OR clonazepam[tiab] OR diazepam[tiab] OR clobazam[tiab] OR cerebyx[tiab] OR prodilantin[tiab] OR fosphenytoin[tiab] OR Sultiam[tiab] OR ospolot[tiab] OR Pregabalin[tiab] OR lyrica[tiab] OR Vigabatrin[tiab] OR sabril[tiab] OR sabrilex[tiab] OR Lacosamide[tiab] OR vimpat[tiab] OR ethosuximide[tiab] OR emeside[tiab] OR suxilep[tiab] OR suksilep[tiab] OR petnidan[tiab] OR pyknolepsinum[tiab] OR zarontin[tiab] OR ethosuccimid[tiab] OR ethylmethylsuccimide[tiab] OR ethymal[tiab] OR eslicarbazepine acetate[tiab] OR aptiom[tiab] OR zebinix[tiab] OR stiripentol[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulatory[tiab] OR immunomodulation*[tiab] OR remacemide[tiab] OR ryridoxine[tiab] OR pyridoxine[tiab] OR pyridoxol[tiab] OR rodex[tiab] OR cortrosyn[tiab] OR cortosyn[tiab] OR ACTH[tiab] OR tetracosactide[tiab] OR tetracosactrin[tiab] OR tetracosapeptide[tiab] OR rufinamide[tiab] OR etigabine[tiab] OR perampanel[tiab] OR thiopentone[tiab] OR thiopentobarbital[tiab] OR penthiobarbital[tiab] OR thiomebumal[tiab] OR nesdonal[tiab] OR pentothal[tiab] OR sodipental[tiab] OR tiobarbital[tiab] OR trapanal[tiab] OR bomathal[tiab] OR thionembutal[tiab] OR disoprofol[tiab] OR 2,6 diisopropylphenol[tiab] OR diprivan[tiab] OR propofol[tiab] OR disoprivan[tiab] OR fresofol[tiab] OR ivofol[tiab] OR recofol[tiab] OR aquafol[tiab])	
	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	*2006564*
Combined sets		
	3 AND 10	*66831*
Study types: randomised controlled trials (filter: baserat på PubMed Clinical Queries specific/narrow)		
	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	454390
Limits: Language		
	Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
	11 AND 12 AND 13	1957

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

PubMed via NLM 31 May 2018 **Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken centralstimulerande läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3a)** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
	"Epilepsy"[Mesh]	103014
	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	189648
	1 OR 2	*206187*
Intervention: CNS-drugs		
	"Diethylpropion"[Mesh] OR "Methamphetamine"[Mesh] OR "Benzphetamine"[Mesh] OR "Pemoline"[Mesh] OR "Dextroamphetamine"[Mesh] OR "Lisdexamfetamine Dimesylate"[Mesh] OR "Phentermine"[Mesh:NoExp] OR "modafinil" [Supplementary Concept] OR "Dexmethylphenidate Hydrochloride"[Mesh] OR "armodafinil" [Supplementary Concept] OR "Methylphenidate"[Mesh] OR "Caffeine"[Mesh] OR "Atomoxetine Hydrochloride"[Mesh] OR "Sodium Benzoate"[Mesh] OR "Doxapram"[Mesh]	46991
	adipex p[tiab] OR amfepramon*[tiab] OR amphetamin[tiab] OR amphetamine[tiab] OR armodafinil*[tiab] OR atomoxetin*[tiab] OR benzfetamin*[tiab] OR benzphetamin*[tiab] OR caffedrin*[tiab] OR caffeine[tiab] OR centedrin*[tiab] OR coffeinum[tiab] OR concerta[tiab] OR cylert[tiab] OR d amphetamin[tiab] OR d amphetamine[tiab] OR daytrana[tiab] OR deoxyephedrin*[tiab] OR desoxyephedrine[tiab] OR desoxyephedrin[tiab] OR desoxyn[tiab] OR dexamfetamin*[tiab] OR dexamphetamin*[tiab] OR dexedrin*[tiab] OR dexmethylphenidat*[tiab] OR dextro amphetamin*[tiab] OR dextroamphetamine[tiab] OR didrex[tiab] OR diethylpropion*[tiab] OR dietil[tiab] OR dopram[tiab] OR doxapram[tiab] OR duromin*[tiab] OR elvanse[tiab] OR equasym[tiab] OR focalin[tiab] OR ionamin*[tiab] OR lipomin[tiab] OR lisdexamfetamin*[tiab] OR lisdexamphetamin*[tiab] OR madrin*[tiab] OR metadate[tiab] OR metamfetamin*[tiab] OR methamphetamin[tiab] OR methamphetamine[tiab] OR methylamphetamin*[tiab] OR methylin[tiab] OR methyline[tiab] OR methylphenidat[tiab] OR methylphenidate[tiab] OR modafinil[tiab] OR modafinile[tiab] OR modiodal[tiab] OR N-Methylamphetamin*[tiab] OR No Doz[tiab] OR pemolin*[tiab] OR phendimetrazin*[tiab] OR phenidylat*[tiab] OR phenoxazol*[tiab] OR phentermin*[tiab] OR phepranon*[tiab] OR propion[tiab] OR provigil[tiab] OR regenon[tiab] OR ritalin[tiab] OR ritaline[tiab] OR sodium benzoate[tiab] OR sparlon[tiab] OR strattera[tiab] OR tenuate[tiab] OR tomoxetin*[tiab] OR tradon[tiab] OR tsentedrin*[tiab] OR vigil[tiab] OR vivarin[tiab] OR vyvanse[tiab]	68932
	4 OR 5	78916
Limits: language, human studies		
	Filters: Swedish; Norwegian; English; Danish	
	("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]	4385721
Combined sets		
	(3 AND 6 AND 7) NOT 8	791

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[OT]= Other term
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

Cochrane Library via Wiley 5 June 2018 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken centralstimulerande läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3a)** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsi		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2477
	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil* next spasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9460
	1 OR 2	*9461*
Intervention: Tilläggsbehandling med CNS-läkemedel		
	MeSH descriptor: [Diethylpropion] explode all trees	49
	MeSH descriptor: [Methamphetamine] explode all trees	443
	MeSH descriptor: [Benzphetamine] explode all trees	2
	MeSH descriptor: [Pemoline] explode all trees	61
	MeSH descriptor: [Dextroamphetamine] explode all trees	683
	MeSH descriptor: [Lisdexamfetamine Dimesylate] explode all trees	141
	MeSH descriptor: [Phentermine] this term only	87
	MeSH descriptor: [Dexmethylphenidate Hydrochloride] explode all trees	35
	MeSH descriptor: [Methylphenidate] explode all trees	1472
	MeSH descriptor: [Caffeine] explode all trees	1880
	MeSH descriptor: [Atomoxetine Hydrochloride] explode all trees	303
	MeSH descriptor: [Sodium Benzoate] explode all trees	18
	MeSH descriptor: [Doxapram] explode all trees	74
	"adipex p" or amfepramon* or amphetamin or amphetamine or armodafinil* or atomoxetin* or benzfetamin* or benzphetamin* or caffedrin* or caffeine or centedrin* or coffeinum or concerta or cylert or "d amphetamin" or "d amphetamine" or daytrana or deoxyephedrin* or desoxyephedrine or desoxyephedrin or desoxyn or dexamfetamin* or dexamphetamin* or dexedrin* or dexmethylphenidat* or "dextro amphetamin*" or dextroamphetamine or didrex or diethylpropion* or dietil or dopram or doxapram or duromin* or elvanse or equasym or focalin or ionamin* or lipomin or lisdexamfetamin* or lisdexamphetamin* or madrin* or metadate or metamfetamin* or methamphetamin or methamphetamine or methylamphetamin* or methylin or methyline or methylphenidat or methylphenidate or modafinil or modafinile or modiodal or "n methylamphetamin*" or "no doz" or pemolin* or phendimetrazin* or phenidylat* or phenoxazol* or phentermin* or phepranon* or propion or provigil or regenon or ritalin or ritaline or "sodium benzoate" or "benzoic acid" or sparlon or strattera or tenuate or tomoxetin* or tradon or tsentedrin* or vigil or vivarin or vyvanse or adipexp or	9568

	alertec or anorex or curban or delgamer or dexitac or dextroamphetamin or dextrostat or dietilretard or docaton* or durvitan or maruate or moderatan or neobes or nobesin* or novigil or oxydess or percoffedrinol or percutafein* or phenylisohydantoin* or prefamon* or "quick pep" or regibon or tepanil:ti,ab,kw	
	4-17 (OR)	9568
Combined sets		
	3 AND 18	**54 (10 nya vid uppdateringen) CDSR/4 DARE/0 Central/ 54(uppdateringen gav 10 nya refs) HTA/0**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author
[MAJR] = MeSH Major Topic
[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
[TI] = Title
[TIAB] = Title or abstract
[TW] = Text Word
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 5 June 2018 **Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken centralstimulerande läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3a)** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsi		
	'epilepsy'/exp/mj	145,634
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	162,962
	1 OR 2	*199,011*
Intervention: Tilläggsbehandling med CNS-läkemedel		
	'amfepramone'/exp OR 'methamphetamine'/exp OR 'benzphetamine'/exp OR 'pemoline'/exp OR 'dexamphetamine'/exp OR	110,210

	'lisdexamfetamine'/exp OR 'phentermine'/exp OR 'modafinil'/exp OR 'dexmethylphenidate'/exp OR 'armodafinil'/exp OR 'methylphenidate'/exp OR 'caffeine'/exp OR 'atomoxetine'/exp OR 'benzoic acid'/exp OR 'doxapram'/exp	
	'adipex p':ab,ti OR amfepramon*:ab,ti OR amphetamin:ab,ti OR amphetamine:ab,ti OR armodafinil*:ab,ti OR atomoxetin*:ab,ti OR benzfetamin*:ab,ti OR benzphetamin*:ab,ti OR caffedrin*:ab,ti OR caffeine:ab,ti OR centedrin*:ab,ti OR coffeinum:ab,ti OR concerta:ab,ti OR cylert:ab,ti OR 'd amphetamin':ab,ti OR 'd amphetamine':ab,ti OR daytrana:ab,ti OR deoxyephedrin*:ab,ti OR desoxyephedrine:ab,ti OR desoxyephedrin:ab,ti OR desoxyn:ab,ti OR dexamfetamin*:ab,ti OR dexamphetamin*:ab,ti OR dexedrin*:ab,ti OR dexmethylphenidat*:ab,ti OR 'dextro amphetamin*':ab,ti OR dextroamphetamine:ab,ti OR didrex:ab,ti OR diethylpropion*:ab,ti OR dietil:ab,ti OR dopram:ab,ti OR doxapram:ab,ti OR duromin*:ab,ti OR elvanse:ab,ti OR equasym:ab,ti OR focalin:ab,ti OR ionamin*:ab,ti OR lipomin:ab,ti OR lisdexamfetamin*:ab,ti OR lisdexamphetamin*:ab,ti OR madrin*:ab,ti OR metadate:ab,ti OR metamfetamin*:ab,ti OR methamphetamin:ab,ti OR methamphetamine:ab,ti OR methylamphetamin*:ab,ti OR methylin:ab,ti OR methyline:ab,ti OR methylphenidat:ab,ti OR methylphenidate:ab,ti OR modafinil:ab,ti OR modafinile:ab,ti OR modiodal:ab,ti OR 'n methylamphetamin*':ab,ti OR 'no doz':ab,ti OR pemolin*:ab,ti OR phendimetrazin*:ab,ti OR phenidylat*:ab,ti OR phenoxazol*:ab,ti OR phentermin*:ab,ti OR phepranon*:ab,ti OR propion:ab,ti OR provigil:ab,ti OR regenon:ab,ti OR ritalin:ab,ti OR ritaline:ab,ti OR 'sodium benzoate':ab,ti OR 'benzoic acid':ab,ti OR sparlon:ab,ti OR strattera:ab,ti OR tenuate:ab,ti OR tomoxetin*:ab,ti OR tradon:ab,ti OR tsentedrin*:ab,ti OR vigil:ab,ti OR vivarin:ab,ti OR vyvanse:ab,ti OR adipexp:ti,ab OR alertec:ti,ab OR anorex:ti,ab OR curban:ti,ab OR delgamer:ti,ab OR dexitac:ti,ab OR dextroamphetamin:ti,ab OR dextrostat:ti,ab OR dietilretard:ti,ab OR docaton*:ti,ab OR durvitan:ti,ab OR maruate:ti,ab OR moderatan:ti,ab OR neobes:ti,ab OR nobesin*:ti,ab OR novigil:ti,ab OR oxydess:ti,ab OR percoffedrinol:ti,ab OR percutafein*:ti,ab OR phenylisohydantoin*:ti,ab OR prefamon*:ti,ab OR 'quick pep':ti,ab OR regibon:ti,ab OR tepanil:ti,ab	93,083
	4 OR 5	140,655
Limits: language, human studies, publication type		
	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,479,197
	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim OR [review]/lim)	
Combined sets		
	(6 AND 7 AND 9) NOT 8	615

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Referenser

1. Feldman H, Crumrine P, Handen BL, Alvin R, Teodori J. Methylphenidate in children with seizures and attention-deficit disorder. Am J Dis Child 1989;143:1081-6.

2. Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Waber D, Forbes P, Hsin O, Faraone SV, et al. Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. Epilepsy Behav 2010;18:229-37.
3. Gross-Tsur V, Manor O, Meere J, Joseph A, Shalev R. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? In: The Journal of pediatrics; 1997. p 40-4.
4. Koneski JA, Casella EB, Agertt F, Ferreira MG. Efficacy and safety of methylphenidate in treating ADHD symptoms in children and adolescents with uncontrolled seizures: a Brazilian sample study and literature review. Epilepsy Behav 2011;21:228-32.
5. Santos K, Palmini A, Radziuk AL, Rotert R, Bastos F, Booij L, et al. The impact of methylphenidate on seizure frequency and severity in children with attention-deficit-hyperactivity disorder and difficult-to-treat epilepsies. Dev Med Child Neurol 2013;55:654-60.
6. Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S, Serdaroglu A, Soysal S, Kockar AI. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. J Child Neurol 2003;18:109-12.

Rad: C21
Tillstånd: Epilepsi med samsjuklighet för vilken antidepressiva läkemedel är indicerat, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Antidepressiva läkemedel (SSRI) som tillägg till antiepileptiska läkemedel

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda antidepressiva läkemedel (SSRI) som tillägg till antiepileptiska läkemedel till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och samsjuklighet för vilken antidepressiva läkemedel är indicerat.

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden kan förbättra livskvaliteten utan att öka risken för anfall, vilket stöds av klinisk erfarenhet. Tillståndet kan vara livshotande.
Kommentar: Det saknas vetenskapligt stöd för andra antidepressiva läkemedel än SSRI.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Samsjuklighet med depression och ångestsymtom är vanligt förekommande vid epilepsi. Det finns flera möjliga orsaker till samsjukligheten, till exempel gemensamma underliggande neurobiologiska orsaker till tillstånden och psykiska biverkningar av antiepileptiska läkemedel. Epilepsi är dessutom en sjukdom med hög risk för att ge sekundär psykosocial påverkan på grund av oro, osäkerhet och negativa konsekvenser i samhällslivet.

Depression är ett allvarligt tillstånd, med bland annat risk för suicid. En vanlig behandling i dag är läkemedelsbehandling med SSRI-preparat (selektiva serotonin-återupptagshämmare). Det är angeläget att det inom sjukvården finns god kännedom om antidepressiv läkemedelsbehandling till personer med epilepsi.

Tidigare rapporter om att viss antidepressiv läkemedelsbehandling kan sänka anfallströskeln har lett till att många personer med epilepsi har fått leva med obehandlad depression under långa perioder; detta gäller för både barn och vuxna.

Teoretiskt sett kan behandling av en samtidig depression leda till färre epilepsianfall, till exempel genom minskad stress, förbättrad sömn och förbätt-

rad följsamhet till behandlingen av epilepsin. Riskbedömningen vid medicinering av den enskilda patienten görs i ljuset av de övergripande målen att förbättra livskvaliteten och minska risken för suicid.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och samsjuklighet, för vilken antidepressiva läkemedel är indicerat, medför antidepressiva läkemedel (SSRI) som tillägg till antiepileptiska läkemedel

- ingen tydligt ökad risk för försämrad anfallskontroll vid behandling med selektiva serotonin-återupptagshämmare (SSRI) av personer med epilepsi. Underlaget medger inte precisering. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Granskningen var inriktad på att finna en eventuellt ökad anfallsfrekvens efter insättande av läkemedelsbehandling mot depression. Behandling med antidepressiva läkemedel har andra kända biverkningar som måste bedömas på samma sätt för personer med epilepsi som för andra grupper.

Vilka studier ingår i granskningen?

Två öppna observationsstudier med prospektiv datainsamling har inkluderats där anfall under perioden före (baslinje) och under interventionen har registrerats [1] [2]. I den första studien noterades inte någon signifikant skillnad i anfallsfrekvens mellan perioden före behandling (två månader) och behandlingsperioden med citalopram (två månader) [1]. Studiepopulationen bestod av 43 vuxna personer med epilepsi.

Den andra studien omfattade 36 barn och ungdomar med depression och epilepsi, vilka behandlades med sertralin eller fluoxetin under 12 månader [2]. Registreringsperioden före behandlingen pågick i tre till sex månader. I denna studie försämrades anfallskontrollen för två av patienterna. Två studier som exkluderats är värda att nämna. Ingen av dessa studier redovisar data rörande anfallsfrekvens, även om författarna drar slutsatser om detta. I Li et al. [5], en randomiserad studie från 2005, uppges att man inte fann någon ökning i anfallsfrekvens. I Robertson et al. [6] ingick endast 13 patienter i vardera behandlingsgrupp och exakta siffror för anfallskontroll redovisas inte.

Vidare analyseras i en metaanalys av Alper et al. [7] en population som inte motsvarar aktuell frågeställning då den inkluderar randomiserade kontrollerade studier där antidepressiva eller placebo förskrivits till patienter med depression men utan epilepsi. I dessa dubbelblinda studier undersöktes risken för epileptiska anfall. Risken befanns vara lägre för dem som fick antidepressiva läkemedel jämfört med dem som fick placebo, med undantag för gruppen som fick bupropion där en måttlig riskökning noterades.

Saknas någon information i studierna?

Baslinjeperiodens längd redovisades inte i en av studierna av Thoume-Souza. Fullständiga statistiska uppgifter angående frekvens saknas i en studie av Thoume-Souza.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes maj 2016 till oktober 2016, januari 2017 och november 2017

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling eller diagnostik av tillstånd X	5 294
Abstracts som bedömdes vara relevanta för *hela* behandlings- eller diagnostikområdet av tillstånd X utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå	18
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget för aktuell frågeställning	2*

*De fyra studierna har identifierats i en systematisk översikt efter att urvalskriterierna vidgats från RCT till NRS: Maguire MJ, Weston J, Singh J, Marson AG. Antidepressants for people with epilepsy and depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD010682.

Tabellering av inkluderade studier

Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
Hovorka 2000 Czech Republic [1]	A single-centre, non-randomised, uncontrolled, prospective before and after study	43 people with focal epilepsy exceeding 15 points on theHAMD-21 scale for depression 35 females and 8 males Aged 21 to 49 years: mean 33.2 years	Citalopram at a flexible dose; the average dose was 19.3 mg +/- 2.6 mg at the end of the first month, 22.62 mg +/- 8.3 mg at the end of the second month. Treatment period: 8 weeks	Baseline period: 2 months	Seizure frequency Treatment period: m=2.21, sd=1.00 Baseline period: m=2.24, sd=0.76 Change = -0,03 $CI_{95\%}$ = -0,30, 0,24	Baseline values are treated as parameters
Thome-Souza 2007, Brazil [2]	A single-centre, non-randomised, uncontrolled, prospective before and after study	36 children and adolescents with focal epilepsy and diagnosis of depression 19 females and 17 males Aged 5 to	Sertraline up to 200 mg per day, mean dose 111.5 mg per day (50 to 200 mg) Fluoxetine up to 80 mg per day, mean dose 45.7 mg per day (20 to	Baseline period: Not reported	Worsening from baseline 2 of 36 = 0.06 $CI_{95\%}$ = -0.02, 0.13	Baseline values are treated as parameters

Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
		18 years, mean: 12.7 years	80 mg). Treatment period: Mean 25.8 months (range 12-78)			

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), samt referens #	Absolut effekt MD, RD	Relativ effekt SMD, RR	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Anfallsfrekvens	79 (2)			Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Observationsstudie -2	Slutsatsen gäller jämförelsen före mot efter

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL) **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2611
2	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil* next spasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8595
3	1 OR 2	8596
Intervention: Drug therapy		
4	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]	1534
5	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	135427
6	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees	2352
7	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	696
8	MeSH descriptor: [Phenytoin] explode all trees	538
9	MeSH descriptor: [Valproic Acid] explode all trees	772
10	MeSH descriptor: [Phenobarbital] explode all trees	452
11	MeSH descriptor: [Pregabalin] explode all trees	337
12	MeSH descriptor: [Vigabatrin] explode all trees	122
13	MeSH descriptor: [Ethosuximide] explode all trees	11
14	MeSH descriptor: [Diazepam] explode all trees	1862
15	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees	7995
16	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	5707
17	MeSH descriptor: [Immunomodulation] explode all trees	8438
18	MeSH descriptor: [Pyridoxine] explode all trees	331
19	MeSH descriptor: [Cosyntropin] explode all trees	85
20	carbamazepine or tegretol or carbazepin or epitol or finlepsin or neurotol or amizepine or hydantol or antisacer or dilantin or phenytoin or epanutin or diphenylhydantoin or fenitoin or difenin or dihydan or "sodium diphenylhydantoinate" or epamin or "dipropyl acetate" or valproate or "valproic acid" or ergenyl or convulsofin or depakene or depakine or depakote or vupral or "2-propylpentanoic acid" or "2 propylpentanoic acid" or "propylisopropylacetic acid" or divalproex or phenobarbitone or phenobarbital or "phenylethylbarbituric acid" or phenemal or phenylbarbital or hysteps or luminal or gardenal or timox or oxcarbazepine or lamotrigine or trileptal or crisomet or lamictal or lamiktal or labileno or convalis or gabapentin or gabapentine or neurontin or topamax or topiramate or epitomax or levetiracetam or etiracetam or keppra or zonegran or zonisamide or felbamate or felbamyl or felbatol or taloxa or midazolam or lorazepam or clonazepam or diazepam or clobazam or cerebyx or prodilantin or fosphenytoin or Sultiam or ospolot or sulthiame or Pregabalin or lyrica or Vigabatrin or sabril or sabrilex or Lacosamide or vimpat or ethosuximide or emeside or suxilep or suksilep or petnidan or pyknolepsinum or zarontin or ethosuccimid or ethylmethylsuccimide or ethymal or "eslicarbazepine acetate" or aptiom or zebinix or stiripentol or immunoglobulin* or immunomodulatory or immunomodulation* or remacemide or ryridoxine or pyridoxine or pyridoxol or rodex or cortrosyn or ezogabine or cortosyn or ACTH or	39067

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL) Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)		
	tetracosactide or tetracosactrin or tetracosapeptide or rufinamide or etigabine or perampanel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
21	anticonvulsants or anticonvulsives or antiepileptics or anti next convulsant* or anti next convulsive* or anti next epileptic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2846
22	(anticonvulsive or anticonvulsant or antiepileptic or "anti convulsive" or "anti convulsant" or "anti epileptic") next (drug* or treatment or therapy or agent* or medication):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2415
23	4-22 (OR)	178038
Combined sets		
24	3 AND 23	4964
Limits		
25	pubmed or embase:an (Word variations have been searched)	807219
26	HS-HANDSRCH (Word variations have been searched)	174401
27	(24 NOT 25) OR (24 AND 26)	1677 Central/ 1262
28	((24 NOT 25) OR (24 AND 26)) from 2016 to 2017	CDSR/53 DARE/0 HTA/0

Embase via Elsevier 24 November 2017 Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/mj	142,446
2	epileptic*:ab,ti OR epileps*:ab,ti OR seizure:ab,ti OR seizures:ab,ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	258,154
3	1 OR 2	278,249
Intervention: Drug therapy		
4	'anticonvulsive agent'/exp/dd_dt	135,796
5	'anticonvulsant therapy'/exp	8,894
6	'anticonvulsant activity'/exp	8,055
7	'drug therapy'/de	509,804
8	'epilepsy'/exp/dm_dt	49,563
9	'convulsion'/dm_dt	2,725
10	'seizure'/dm_dt	19,168
11	'benzodiazepine derivative'/exp/dd_dt	60,903
12	'immunoglobulin'/exp/dd_dt	44,919
13	'immunomodulation'/exp	68,361
14	'pyridoxine'/exp/dd_dt	7,388
15	'tetracosactide'/exp/dd_dt	460
16	'drug therapy':ab,ti OR pharmacotherapy:ab,ti OR 'pharmacologic therapy':ab,ti OR 'pharmacologic treatment':ab,ti OR 'drug management':ab,ti	90,878

Embase via Elsevier 24 November 2017 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
17	anticonvulsants:ab,ti OR anticonvulsives:ab,ti OR antiepileptics:ab,ti OR 'anti convulsants':ab,ti OR 'anti convulsives':ab,ti OR 'anti epileptics':ab,ti	13,193
18	((anticonvulsive OR anticonvulsant OR antiepileptic OR 'anti convulsive' OR 'anti convulsant' OR 'anti epileptic') NEXT/1 (drug* OR treatment OR therapy OR agent* OR medication)):ab,ti	37,939
19	carbamazepine:ab,ti OR tegretol:ab,ti OR carbazepin:ab,ti OR epitol:ab,ti OR finlepsin:ab,ti OR neurotol:ab,ti OR amizepine:ab,ti OR hydantol:ab,ti OR antisacer:ab,ti OR dilantin:ab,ti OR epanutin:ab,ti OR diphenylhydantoin:ab,ti OR fenitoin:ab,ti OR difenin:ab,ti OR dihydan:ab,ti OR 'sodium diphenylhydantoinate':ab,ti OR epamin:ab,ti OR 'dipropyl acetate':ab,ti OR valproate:ab,ti OR 'valproic acid':ab,ti OR ergenyl:ab,ti OR convulsofin:ab,ti OR depakene:ab,ti OR depakine:ab,ti OR depakote:ab,ti OR vupral:ab,ti OR '2-propylpentanoic acid':ab,ti OR '2 propylpentanoic acid':ab,ti OR 'propylisopropylacetic acid':ab,ti OR divalproex:ab,ti OR phenobarbitone:ab,ti OR phenobarbital:ab,ti OR 'phenylethylbarbituric acid':ab,ti OR phenemal:ab,ti OR phenylbarbital:ab,ti OR hysteps:ab,ti OR luminal:ab,ti OR gardenal:ab,ti OR timox:ab,ti OR oxcarbazepine:ab,ti OR trileptal:ab,ti OR crisomet:ab,ti OR lamictal:ab,ti OR lamiktal:ab,ti OR labileno:ab,ti OR convalis:ab,ti OR gabapentin:ab,ti OR gabapentine:ab,ti OR neurontin:ab,ti OR topamax:ab,ti OR topiramate:ab,ti OR epitomax:ab,ti OR levetiracetam:ab,ti OR etiracetam:ab,ti OR keppra:ab,ti OR zonegran:ab,ti OR zonisamide:ab,ti OR felbamate:ab,ti OR felbamyl:ab,ti OR felbatol:ab,ti OR taloxa:ab,ti OR cerebyx:ab,ti OR prodilantin:ab,ti OR fosphenytoin:ab,ti OR sultiam:ab,ti OR ospolot:ab,ti OR pregabalin:ab,ti OR lyrica:ab,ti OR vigabatrin:ab,ti OR sabril:ab,ti OR sabrilex:ab,ti OR lacosamide:ab,ti OR vimpat:ab,ti OR ethosuximide:ab,ti OR emeside:ab,ti OR suxilep:ab,ti OR suksilep:ab,ti OR petnidan:ab,ti OR pyknolepsinum:ab,ti OR zarontin:ab,ti OR ethosuccimid:ab,ti OR ethylmethylsuccimide:ab,ti OR ethymal:ab,ti OR 'eslicarbazepine acetate':ab,ti OR aptiom:ab,ti OR zebinix:ab,ti OR stiripentol:ab,ti OR immunoglobulin*:ab,ti OR immunomodulatory:ab,ti OR immunomodulation*:ab,ti OR remacemide:ab,ti OR ryridoxine:ab,ti OR pyridoxine:ab,ti OR pyridoxol:ab,ti OR rodex:ab,ti OR cortrosyn:ab,ti OR cortosyn:ab,ti OR acth:ab,ti OR tetracosactide:ab,ti OR tetracosactrin:ab,ti OR tetracosapeptide:ab,ti OR rufinamide:ab,ti OR etigabine:ab,ti OR perampanel:ab,ti OR ezogabine:ab,ti OR retigabine:ab,ti OR harkoseride:ab,ti OR phenytoin:ab,ti OR diphenin:ab,ti OR hydantoin:ab,ti OR midazolam:ab,ti OR lorazepam:ab,ti OR clonazepam:ab,ti OR diazepam:ab,ti OR clobazam:ab,ti	457,114
20	*5-19(OR)*	*1,227,236*
Combined sets		
21	*4 AND 20*	*94,721*
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications), systematic reviews		
22	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,637,681

Embase via Elsevier 24 November 2017 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
23	'systematic review'/de	148,766
24	'meta analysis'/de	132,957
25	[cochrane review]/lim	16,601
26	(systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab	246,835
27	*23-26 (OR)*	*312,462*
Limits: Publication Type, Language, Human studies		
28	[article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim	22,997,779
29	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	27,178,863
30	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,340,692
31	(21 AND 22 AND 28 AND 29) NOT 30	4,109
32	(21 AND 27 AND 29) NOT 30 [2016-2017]/py	352

PubMed via NLM 26 May 2016 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsi		
1	"Epilepsy"[Mesh]	146144
2	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	184935
3	1 OR 2	211553
Intervention: Läkemedelsbehandling – förebyggande och akut vid anfall (termer för läkemedelsbehandling)		
4	"Drug Therapy"[Mesh] OR "Epilepsy/drug therapy"[Mesh]	1238806
5	drug therapy[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR drug management[tiab]	76060
Intervention: Läkemedelsbehandling – förebyggande och akut vid anfall (termer för läkemedelsgrupper/typer)		
6	"Anticonvulsants"[Mesh] OR "Anticonvulsants" [Pharmacological Action]1	142661
7	((anticonvulsants[tiab] OR anticonvulsives[tiab] OR antiepileptics[tiab] OR anti convulsants[tiab] OR anti convulsives[tiab] OR anti epileptics[tiab])) OR ((anticonvulsive[tiab] OR anticonvulsant[tiab] OR antiepileptic[tiab] OR anti convulsive*[tiab] OR anti convulsant[tiab] OR anti epileptic[tiab]) AND (drug*[tiab] OR treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR agent*[tiab] OR medication[tiab]))	39301

[1] ("Carbamazepine"[Mesh] OR "Phenytoin"[Mesh] OR "Valproic Acid"[Mesh] OR "Phenobarbital"[Mesh] OR "oxcarbazepine" [Supplementary Concept] OR "lamotrigine" [Supplementary Concept] OR "gabapentin" [Supplementary Concept] OR "topiramate" [Supplementary Concept] OR "etiracetam" [Supplementary Concept] OR "zonisamide" [Supplementary Concept] OR "felbamate" [Supplementary Concept] OR "fosphenytoin" [Supplementary Concept] OR "sulthiame" [Supplementary Concept] OR "Pregabalin"[Mesh] OR "Vigabatrin"[Mesh] OR "lacosamide" [Supplementary Concept] OR "Ethosuximide"[Mesh] OR "stiripentol" [Supplementary Concept] OR "remacemide" [Supplementary Concept] OR "ezogabine" [Supplementary Concept] OR "Diazepam"[Mesh] OR "Thiopental"[Mesh]

PubMed via NLM 26 May 2016 **Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)**		
Intervention: Läkemedelsbehandling – förebyggande och akut vid anfall (termer för läkemedel)		
8	"Benzodiazepines"[Mesh] OR "eslicarbazepine acetate" [Supplementary Concept] OR "Immunoglobulins/therapeutic use"[Mesh] OR "Immunomodulation"[Mesh] OR "S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol" [Supplementary Concept] OR "Pyridoxine"[Mesh] OR "Cosyntropin"[Mesh] OR "perampanel" [Supplementary Concept] OR "rufinamide" [Supplementary Concept] OR "Propofol"[Mesh]	466096
9	(carbamazepine[tiab] OR tegretol[tiab] OR carbazepin[tiab] OR epitol[tiab] OR finlepsin[tiab] OR neurotol[tiab] OR amizepine[tiab] OR hydantol[tiab] OR antisacer[tiab] OR dilantin[tiab] OR phenytoin[tiab] OR epanutin[tiab] OR diphenylhydantoin[tiab] OR fenitoin[tiab] OR difenin[tiab] OR dihydan[tiab] OR sodium diphenylhydantoinate[tiab] OR epamin[tiab] OR dipropyl acetate[tiab] OR valproate[tiab] OR valproic acid[tiab] OR ergenyl[tiab] OR convulsofin[tiab] OR depakene[tiab] OR depakine[tiab] OR depakote[tiab] OR vupral[tiab] OR 2-propylpentanoic acid[tiab] OR 2 propylpentanoic acid[tiab] OR propylisopropylacetic acid[tiab] OR divalproex[tiab] OR phenobarbitone[tiab] OR phenobarbital[tiab] OR phenylethylbarbituric acid[tiab] OR phenemal[tiab] OR phenylbarbital[tiab] OR hysteps[tiab] OR luminal[tiab] OR gardenal[tiab] OR timox[tiab] OR oxcarbazepine[tiab] OR trileptal[tiab] OR crisomet[tiab] OR lamictal[tiab] OR lamiktal[tiab] OR labileno[tiab] OR convalis[tiab] OR gabapentin[tiab] OR gabapentine[tiab] OR neurontin[tiab] OR topamax[tiab] OR topiramate[tiab] OR epitomax[tiab] OR levetiracetam[tiab] OR etiracetam[tiab] OR keppra[tiab] OR zonegran[tiab] OR zonisamide[tiab] OR felbamate[tiab] OR felbamyl[tiab] OR felbatol[tiab] OR taloxa[tiab] OR midazolam[tiab] OR lorazepam[tiab] OR clonazepam[tiab] OR diazepam[tiab] OR clobazam[tiab] OR cerebyx[tiab] OR prodilantin[tiab] OR fosphenytoin[tiab] OR Sultiam[tiab] OR ospolot[tiab] OR Pregabalin[tiab] OR lyrica[tiab] OR Vigabatrin[tiab] OR sabril[tiab] OR sabrilex[tiab] OR Lacosamide[tiab] OR vimpat[tiab] OR ethosuximide[tiab] OR emeside[tiab] OR suxilep[tiab] OR suksilep[tiab] OR petnidan[tiab] OR pyknolepsinum[tiab] OR zarontin[tiab] OR ethosuccimid[tiab] OR ethylmethylsuccimide[tiab] OR ethymal[tiab] OR eslicarbazepine acetate[tiab] OR aptiom[tiab] OR zebinix[tiab] OR stiripentol[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulatory[tiab] OR immunomodulation*[tiab] OR remacemide[tiab] OR ryridoxine[tiab] OR pyridoxine[tiab] OR pyridoxol[tiab] OR rodex[tiab] OR cortrosyn[tiab] OR cortosyn[tiab] OR ACTH[tiab] OR tetracosactide[tiab] OR tetracosactrin[tiab] OR tetracosapeptide[tiab] OR rufinamide[tiab] OR etigabine[tiab] OR perampanel[tiab] OR thiopentone[tiab] OR thiopentobarbital[tiab] OR penthiobarbital[tiab] OR thiomebumal[tiab] OR nesdonal[tiab] OR pentothal[tiab] OR sodipental[tiab] OR tiobarbital[tiab] OR trapanal[tiab] OR bomathal[tiab] OR thionembutal[tiab] OR disoprofol[tiab] OR 2,6 diisopropylphenol[tiab] OR diprivan[tiab] OR propofol[tiab] OR disoprivan[tiab] OR fresofol[tiab] OR ivofol[tiab] OR recofol[tiab] OR aquafol[tiab])	375100
10	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	2006564
Combined sets		
11	3 AND 10	66831
Study types: randomised controlled trials (filter: baserat på PubMed Clinical Queries specific/narrow)		

PubMed via NLM 26 May 2016 Title: (NR Epilepsi) Läkemedelsbehandling för att förebygga anfall och vid akuta anfall hos personer med epilepsi. Sökning 1 (bred preliminärsökning)		
12	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	454390
Limits: Language		
13	Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
14	11 AND 12 AND 13	1957

Cochrane Library via Wiley 20 January 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken antidepressiva läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3b)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2508
2	convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantile next spasm*:ti,ab,kw or epileptic* or epileps* or seizure*:ti (Word variations have been searched)	4868
3	1 OR 2	5515
Intervention: Antidepressants		
4	MeSH descriptor: [Isocarboxazid] explode all trees	22
5	MeSH descriptor: [Tranylcypromine] explode all trees	64
6	MeSH descriptor: [Selegiline] explode all trees	238
7	MeSH descriptor: [Phenelzine] explode all trees	148
8	MeSH descriptor: [Trazodone] explode all trees	178
9	MeSH descriptor: [Citalopram] explode all trees	947
10	MeSH descriptor: [Fluoxetine] explode all trees	1255
11	MeSH descriptor: [Sertraline] explode all trees	726
12	MeSH descriptor: [Paroxetine] explode all trees	828
13	MeSH descriptor: [Fluvoxamine] explode all trees	371
14	MeSH descriptor: [Desvenlafaxine Succinate] explode all trees	53
15	MeSH descriptor: [Venlafaxine Hydrochloride] explode all trees	459
16	MeSH descriptor: [Duloxetine Hydrochloride] explode all trees	245
17	MeSH descriptor: [Maprotiline] explode all trees	158
18	MeSH descriptor: [Amoxapine] explode all trees	27
19	MeSH descriptor: [Desipramine] explode all trees	390
20	MeSH descriptor: [Clomipramine] explode all trees	406
21	MeSH descriptor: [Trimipramine] explode all trees	64
22	MeSH descriptor: [Amitriptyline] explode all trees	1066
23	MeSH descriptor: [Nortriptyline] explode all trees	400
24	MeSH descriptor: [Imipramine] explode all trees	1033
25	MeSH descriptor: [Protriptyline] explode all trees	14
26	MeSH descriptor: [Doxepin] explode all trees	155
27	MeSH descriptor: [Hypericum] explode all trees	172
28	MeSH descriptor: [Bupropion] explode all trees	584
29	MeSH descriptor: [5-Hydroxytryptophan] explode all trees	98
30	MeSH descriptor: [Vilazodone Hydrochloride] explode all trees	14

Cochrane Library via Wiley 20 January 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken antidepressiva läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3b)		
31	isocarboxazid or isocarboxazide or tranylcypromine or tranylcypromin or jatrosom or transamine or parnate or selegiline or selegilin or selegyline or "l-deprenyl" or eldepryl or yumex or jumex or humex or zelapar or deprenyl or emsam or deprenalin or deprenil or phenelzine or phenelzin or fenelzin or phenethylhydrazine or "2-Phenethylhydrazine" or nardelzine or nardil or nefazodone or nefazodon or rulivan or serzone or dutonin or nefadar or menfazona or tradozone or tradozon or trazon or thombran or trittico or molipaxin or desyrel or deprax or citalopram or cytalopram or escitalopram or lexapro or fluoxetin or fluoxetine or sarafem or prozac or sertraline or sertralin or zoloft or altruline or lustral or "apo-sertraline" or "apo-sertralin" or aremis or besitran or sealdin or gladem or paroxetine or paroxetin or seroxat or paxil or aropax or fluvoxamine or fluvoxamina or fluvoxamin or fluvoxadura or luvox or floxyfral or fevarin or dumirox or faverin or desiflu or desvenlafaxine or desvenlafaxin or "O-desmethylvenlafaxine" or pristiq or venlafaxine or venlafaxin or effexor or trevilor or vandral or efexor or dobupal or duloxetine or duloxetin or cymbalta or milnacipran or midalcipran or levomilnacipran or savella or ixel or maprotiline or maprotilin or dibencycladine or psymion or ludiomil or maprolu or mirpan or deprilept or mirtazapine or mirtazapine or esmirtazapine or remeron or remergil or zispin or norset or rexer or amoxapine or amoxapin or desmethylloxapine or demolox or asendin or defanyl or asendis or desipramine or desipramin or desmethylimipramine or demethylimipramine or norpramin or "ratio-desipramine" or "nu-desipramine" or pertofrane or pertofran or petylyl or clomipramine or clomipramin or chlomipramine or chlorimipramine or hydiphen or maleate or anafranil or trimipramine or trimipramin or trimeprimine or herphonal or trimineurin or "novo-tripramine" or "nu-trimipramine" or nutrimipramine or rhotrimine or stangyl or surmontil or trimidura or apo trimip or apotrimip or eldoral or amitriptyline or amitriptylin or tryptine or amineurin or amitrip or amitrol or anapsique or "apo-amitriptyline" or apoamitriptyline or damilen or domical or laroxyl or lentizol or novoprotect or saroten or sarotex or syneudon or triptafen or endep or tryptizol or tryptanol or elavil or nortriptyline or nortriptylin or desitriptyline or desmethylamitriptylin or aventyl or allegron or paxtibi or norfenazin or "ratio-nortriptyline" or "novo-nortriptyline" or "nu-nortriptyline" or pamelor or "PMS-Nortriptyline" or "apo-nortriptyline" or nortrilen or imipramine or imipramin or norchlorimipramine or imizin or imidobenzyle or tofranil or melipramine or pryleugan or janimine or protriptyline or protriptylin or vivactil or doxepin or doxepine or deptran or desidox or doneurin or doxepia or espadox or mareen or "novo-doxepin" or prudoxin or quitaxon or sinequan or sinquan or zonalon or xepin or aponal or "apo-doxepin" or apodoxepin or hypericum or hypericums or "St. Johns Wort" or "St. Johnswort" or "Saint Johns Wort" or "St. John's Wort" or "St. John Wort" or "Saint John's Wort" or bupropion or amfebutamone or zyntabac or quomen or wellbutrin or "5 hydroxytryptophan" or hydroxytryptophan or oxytryptophan or oxitriptan or vilazodone or vilazodon or viibryd or vortioxetine or vortioxetin or brintellix:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18402
32	4-31 (OR)	18503
Combined sets		
33	3 AND 32	62 CDSR/2 DARE/0

Cochrane Library via Wiley 20 January 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken antidepressiva läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3b)		
		Central/ 58 HTA/1

Embase via Elsevier 20 January 2017 Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken antidepressiva läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3b)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/mj	138,068
2	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	152,875
3	1 OR 2	187,707
Intervention: Antidepressants		
4	'isocarboxazid'/exp OR 'tranylcypromine'/exp OR 'selegiline'/exp OR 'phenelzine'/exp OR 'nefazodone'/exp OR 'trazodone'/exp OR 'citalopram'/exp OR 'fluoxetine'/exp OR 'sertraline'/exp OR 'paroxetine'/exp OR 'fluvoxamine'/exp OR 'desvenlafaxine'/exp OR 'venlafaxine'/exp OR 'duloxetine'/exp OR 'milnacipran'/exp OR 'maprotiline'/exp OR 'mirtazapine'/exp OR 'amoxapine'/exp OR 'desipramine'/exp OR 'clomipramine'/exp OR 'trimipramine'/exp OR 'amitriptyline'/exp OR 'nortriptyline'/exp OR 'imipramine'/exp OR 'protriptyline'/exp OR 'doxepin'/exp OR 'hypericum'/exp OR 'hypericum extract'/exp OR 'hypericum perforatum extract'/exp OR 'hypericum revolutum extract'/exp OR 'amfebutamone'/exp OR '5 hydroxytryptophan'/exp OR 'vilazodone'/exp OR 'vortioxetine'/exp	177,606
5	isocarboxazid OR isocarboxazide OR tranylcypromine OR tranylcypromin OR jatrosom OR transamine OR parnate OR selegiline OR selegilin OR selegyline OR 'l-deprenyl' OR eldepryl OR yumex OR jumex OR humex OR zelapar OR deprenyl OR emsam OR deprenalin OR deprenil OR phenelzine OR phenelzin OR fenelzin OR phenethylhydrazine OR '2-phenethylhydrazine' OR nardelzine OR nardil OR nefazodone OR nefazodon OR rulivan OR serzone OR dutonin OR nefadar OR menfazona OR tradozone OR tradozon OR trazon OR thombran OR trittico OR molipaxin OR desyrel OR deprax OR citalopram OR cytalopram OR escitalopram OR lexapro OR fluoxetin OR fluoxetine OR sarafem OR prozac OR sertraline OR sertralin OR zoloft OR altruline OR lustral OR 'apo-sertraline' OR 'apo-sertralin' OR aremis OR besitran OR sealdin OR gladem OR paroxetine OR paroxetin OR seroxat OR paxil OR aropax OR fluvoxamine OR fluvoxamina OR fluvoxamin OR fluvoxadura OR luvox OR floxyfral OR fevarin OR dumirox OR faverin OR desiflu OR desvenlafaxine OR desvenlafaxin OR 'o-desmethylvenlafaxine' OR pristiq OR venlafaxine OR venlafaxin OR effexor OR trevilor OR vandral OR efexor OR dobupal OR duloxetine OR duloxetin OR cymbalta OR milnacipran OR midalcipran OR levomilnacipran OR savella OR ixel OR maprotiline OR maprotilin OR dibencycladine OR psymion OR ludiomil OR maprolu OR mirpan OR deprilept OR mirtazapine OR esmirtazapine OR remeron OR remergil OR zispin OR norset OR rexer OR amoxapine OR amoxapin OR desmethylloxapine OR demolox OR asendin OR defanyl OR asendis OR	95,183

Embase via Elsevier 20 January 2017 **Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken antidepressiva läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3b)**		
	desipramine OR desipramin OR desmethylimipramine OR demethylimipramine OR norpramin OR 'ratio-desipramine' OR 'nu-desipramine' OR pertofrane OR pertofran OR petylyl OR clomipramine OR clomipramin OR chlomipramine OR chlorimipramine OR hydiphen OR maleate OR anafranil OR trimipramine OR trimipramin OR trimeprimine OR herphonal OR trimineurin OR 'novo-tripramine' OR 'nu-trimipramine' OR nutrimipramine OR rhotrimine OR stangyl OR surmontil OR trimidura OR apo AND trimip OR apotrimip OR eldoral OR amitriptyline OR amitriptylin OR tryptine OR amineurin OR amitrip OR amitrol OR anapsique OR 'apo-amitriptyline' OR apoamitriptyline OR damilen OR domical OR laroxyl OR lentizol OR novoprotect OR saroten OR sarotex OR syneudon OR triptafen OR endep OR tryptizol OR tryptanol OR elavil OR nortriptyline OR nortriptylin OR desitriptyline OR desmethylamitriptylin OR aventyl OR allegron OR paxtibi OR norfenazin OR 'ratio-nortriptyline' OR 'novo-nortriptyline' OR 'nu-nortriptyline' OR pamelor OR 'pms-nortriptyline' OR 'apo-nortriptyline' OR nortrilen OR imipramine OR imipramin OR norchlorimipramine OR imizin OR imidobenzyle OR tofranil OR melipramine OR pryleugan OR janimine OR protriptyline OR protriptylin OR vivactil OR doxepin OR doxepine OR deptran OR desidox OR doneurin OR doxepia OR espadox OR mareen OR 'novo-doxepin' OR prudoxin OR quitaxon OR sinequan OR sinquan OR zonalon OR xepin OR aponal OR 'apo-doxepin' OR apodoxepin OR hypericum OR hypericums OR 'st. johns wort' OR 'st. johnswort' OR 'st johns wort' OR 'st john wort' OR 'saint johns wort' OR bupropion OR amfebutamone OR zyntabac OR quomen OR wellbutrin OR '5 hydroxytryptophan' OR hydroxytryptophan OR oxytryptophan OR oxitriptan OR vilazodone OR vilazodon OR viibryd OR vortioxetine OR vortioxetin OR brintellix:ab,ti	
6	4 OR 5	181,749
Study types: randomised controlled trials and other trials		
7	([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	202,507
8	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'reviews'/exp	2,291,817
9	(systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab	213,083
10	7 OR 8 OR 9	2,339,420
11	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,502,367
Limits: language, human studies		
12	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
13	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,112,264
Combined sets		
14	(3 AND 6 AND 10 AND 12) NOT 13	449
15	(3 AND 6 AND 11 AND 12) NOT 13	260

PubMed via NLM 18 January 2017 Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken antidepressiva läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3b)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	"Epilepsy"[Mesh]	142499
2	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	178228
3	1 OR 2	203984
Intervention: Antidepressants		
4	"Isocarboxazid"[Mesh] OR "Tranylcypromine"[Mesh] OR "Selegiline"[Mesh] OR "Phenelzine"[Mesh] OR "nefazodone" [Supplementary Concept] OR "Trazodone"[Mesh] OR "Citalopram"[Mesh] OR "Fluoxetine"[Mesh] OR "Sertraline"[Mesh] OR "Paroxetine"[Mesh] OR "Fluvoxamine"[Mesh] OR "Desvenlafaxine Succinate"[Mesh] OR "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh] OR "Duloxetine Hydrochloride"[Mesh] OR "milnacipran" [Supplementary Concept] OR "Maprotiline"[Mesh] OR "mirtazapine" [Supplementary Concept] OR "Amoxapine"[Mesh] OR "Desipramine"[Mesh] OR "Clomipramine"[Mesh] OR "Trimipramine"[Mesh] OR "Amitriptyline"[Mesh] OR "Nortriptyline"[Mesh] OR "Imipramine"[Mesh] OR "Protriptyline"[Mesh] OR "Doxepin"[Mesh] OR "Hypericum"[Mesh] OR "Bupropion"[Mesh] OR "5-Hydroxytryptophan"[Mesh] OR "Vilazodone Hydrochloride"[Mesh] OR "vortioxetine" [Supplementary Concept]	57478
5	isocarboxazid[tiab] OR isocarboxazide[tiab] OR tranylcypromine[tiab] OR tranylcypromin[tiab] OR jatrosom[tiab] OR transamine[tiab] OR parnate[tiab] OR selegiline[tiab] OR selegilin[tiab] OR selegyline[tiab] OR l-deprenyl[tiab] OR eldepryl[tiab] OR yumex[tiab] OR jumex[tiab] OR humex[tiab] OR zelapar[tiab] OR deprenyl[tiab] OR emsam[tiab] OR deprenalin[tiab] OR deprenil[tiab] OR phenelzine[tiab] OR phenelzin[tiab] OR fenelzin[tiab] OR phenethylhydrazine[tiab] OR 2-Phenethylhydrazine[tiab] OR nardelzine[tiab] OR nardil[tiab] OR nefazodone[tiab] OR nefazodon[tiab] OR rulivan[tiab] OR serzone[tiab] OR dutonin[tiab] OR nefadar[tiab] OR menfazona[tiab] OR tradozone[tiab] OR tradozon[tiab] OR trazon[tiab] OR thombran[tiab] OR trittico[tiab] OR molipaxin[tiab] OR desyrel[tiab] OR deprax[tiab] OR citalopram[tiab] OR cytalopram[tiab] OR escitalopram[tiab] OR lexapro[tiab] OR fluoxetin[tiab] OR fluoxetine[tiab] OR sarafem[tiab] OR prozac[tiab] OR sertraline[tiab] OR sertralin[tiab] OR zoloft[tiab] OR altruline[tiab] OR lustral[tiab] OR apo-sertraline[tiab] OR apo-sertralin[tiab] OR aremis[tiab] OR besitran[tiab] OR sealdin[tiab] OR gladem[tiab] OR paroxetine[tiab] OR paroxetin[tiab] OR seroxat[tiab] OR paxil[tiab] OR aropax[tiab] OR fluvoxamine[tiab] OR fluvoxamina[tiab] OR fluvoxamin[tiab] OR fluvoxadura[tiab] OR luvox[tiab] OR floxyfral[tiab] OR fevarin[tiab] OR dumirox[tiab] OR faverin[tiab] OR desiflu[tiab] OR desvenlafaxine[tiab] OR desvenlafaxin[tiab] OR O-desmethylvenlafaxine[tiab] OR pristiq[tiab] OR venlafaxine[tiab] OR venlafaxin[tiab] OR effexor[tiab] OR trevilor[tiab] OR vandral[tiab] OR efexor[tiab] OR dobupal[tiab] OR duloxetine[tiab] OR duloxetin[tiab] OR cymbalta[tiab] OR milnacipran[tiab] OR midalcipran[tiab] OR levomilnacipran[tiab] OR savella[tiab] OR ixel[tiab] OR	67641

PubMed via NLM 18 January 2017 Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken antidepressiva läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3b)		
	maprotiline[tiab] OR maprotilin[tiab] OR dibencycladine[tiab] OR psymion[tiab] OR ludiomil[tiab] OR maprolu[tiab] OR mirpan[tiab] OR deprilept[tiab] OR mirtazapine[tiab] OR mirtazapine[tiab] OR esmirtazapine[tiab] OR remeron[tiab] OR remergil[tiab] OR zispin[tiab] OR norset[tiab] OR rexer[tiab] OR amoxapine[tiab] OR amoxapin[tiab] OR desmethylloxapine[tiab] OR demolox[tiab] OR asendin[tiab] OR defanyl[tiab] OR asendis[tiab] OR desipramine[tiab] OR desipramin[tiab] OR desmethylimipramine[tiab] OR demethylimipramine[tiab] OR norpramin[tiab] OR ratio-desipramine[tiab] OR nu-desipramine[tiab] OR pertofrane[tiab] OR pertofran[tiab] OR petylyl[tiab] OR clomipramine[tiab] OR clomipramin[tiab] OR chlomipramine[tiab] OR chlorimipramine[tiab] OR hydiphen[tiab] OR maleate[tiab] OR anafranil[tiab] OR trimipramine[tiab] OR trimipramin[tiab] OR trimeprimine[tiab] OR herphonal[tiab] OR trimineurin[tiab] OR novo-tripramine[tiab] OR nu-trimipramine[tiab] OR nutrimipramine[tiab] OR rhotrimine[tiab] OR stangyl[tiab] OR surmontil[tiab] OR trimidura[tiab] OR apo trimip[tiab] OR apotrimip[tiab] OR eldoral[tiab] OR amitriptyline[tiab] OR amitriptylin[tiab] OR tryptine[tiab] OR amineurin[tiab] OR amitrip[tiab] OR amitrol[tiab] OR anapsique[tiab] OR apo-amitriptyline[tiab] OR apoamitriptyline[tiab] OR damilen[tiab] OR domical[tiab] OR laroxyl[tiab] OR lentizol[tiab] OR novoprotect[tiab] OR saroten[tiab] OR sarotex[tiab] OR syneudon[tiab] OR triptafen[tiab] OR endep[tiab] OR tryptizol[tiab] OR tryptanol[tiab] OR elavil[tiab] OR nortriptyline[tiab] OR nortriptylin[tiab] OR desitriptyline[tiab] OR desmethylamitriptylin[tiab] OR aventyl[tiab] OR allegron[tiab] OR paxtibi[tiab] OR norfenazin[tiab] OR ratio-nortriptyline[tiab] OR novo-nortriptyline[tiab] OR nu-nortriptyline[tiab] OR pamelor[tiab] OR PMS-Nortriptyline[tiab] OR apo-nortriptyline[tiab] OR nortrilen[tiab] OR imipramine[tiab] OR imipramin[tiab] OR norchlorimipramine[tiab] OR imizin[tiab] OR imidobenzyle[tiab] OR tofranil[tiab] OR melipramine[tiab] OR pryleugan[tiab] OR janimine[tiab] OR protriptyline[tiab] OR protriptylin[tiab] OR vivactil[tiab] OR doxepin[tiab] OR doxepine[tiab] OR deptran[tiab] OR desidox[tiab] OR doneurin[tiab] OR doxepia[tiab] OR espadox[tiab] OR mareen[tiab] OR novo-doxepin[tiab] OR prudoxin[tiab] OR quitaxon[tiab] OR sinequan[tiab] OR sinquan[tiab] OR zonalon[tiab] OR xepin[tiab] OR aponal[tiab] OR apo-doxepin[tiab] OR apodoxepin[tiab] OR hypericum[tiab] OR hypericums[tiab] OR St. Johns Wort[tiab] OR St. Johnswort[tiab] OR Saint Johns Wort[tiab] OR St. John's Wort[tiab] OR St. John Wort[tiab] OR Saint John's Wort[tiab] OR bupropion[tiab] OR amfebutamone[tiab] OR zyntabac[tiab] OR quomen[tiab] OR wellbutrin[tiab] OR 5 hydroxytryptophan[tiab] OR hydroxytryptophan[tiab] OR oxytryptophan[tiab] OR oxitriptan[tiab] OR vilazodone[tiab] OR vilazodon[tiab] OR viibryd[tiab] OR vortioxetine[tiab] OR vortioxetin[tiab] OR brintellix[tiab]	
6	4 OR 5	81884
Study types: systematic reviews (filter: PubMed systematic reviews subset), randomised controlled trials (filter: PubMed clinical queries, therapy, specific/narrow) [2]		
7	systematic[sb]	

[2] Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. BMJ 2005;330(7501):1179.

PubMed via NLM 18 January 2017 Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken antidepressiva läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3b)		
8	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	473271
Limits: language, human studies		
9	Filters: Swedish; Norwegian; English; Danish	
10	("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]	4289986
Combined sets		
11	(6 AND 7 AND 9) NOT 10	38
12	(6 AND 8 AND 9) NOT 10	38

Cochrane Library via Wiley 31 November 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) Title: Epilepsy – drug therapy Search terms		Items found
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2604
	convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil next spasm*:ti,ab,kw or epileptic* or epileps* or seizure*:ti (Word variations have been searched)	5270
	1 OR 2	5933
Intervention: Add-on therapy antidepressants		
	MeSH descriptor: [Isocarboxazid] explode all trees	22
	MeSH descriptor: [Tranylcypromine] explode all trees	64
	MeSH descriptor: [Selegiline] explode all trees	238
	MeSH descriptor: [Phenelzine] explode all trees	148
	MeSH descriptor: [Trazodone] explode all trees	181
	MeSH descriptor: [Citalopram] explode all trees	1002
	MeSH descriptor: [Fluoxetine] explode all trees	1284
	MeSH descriptor: [Sertraline] explode all trees	752
	MeSH descriptor: [Paroxetine] explode all trees	844
	MeSH descriptor: [Fluvoxamine] explode all trees	376
	MeSH descriptor: [Desvenlafaxine Succinate] explode all trees	53
	MeSH descriptor: [Venlafaxine Hydrochloride] explode all trees	479
	MeSH descriptor: [Duloxetine Hydrochloride] explode all trees	266
	MeSH descriptor: [Maprotiline] explode all trees	158
	MeSH descriptor: [Amoxapine] explode all trees	0
	MeSH descriptor: [Desipramine] explode all trees	13
	MeSH descriptor: [Clomipramine] explode all trees	16
	MeSH descriptor: [Trimipramine] explode all trees	2
	MeSH descriptor: [Amitriptyline] explode all trees	1086
	MeSH descriptor: [Nortriptyline] explode all trees	405
	MeSH descriptor: [Imipramine] explode all trees	23
	MeSH descriptor: [Protriptyline] explode all trees	14
	MeSH descriptor: [Doxepin] explode all trees	158
	MeSH descriptor: [Hypericum] explode all trees	174
	MeSH descriptor: [Bupropion] explode all trees	601
	MeSH descriptor: [5-Hydroxytryptophan] explode all trees	99
	MeSH descriptor: [Vilazodone Hydrochloride] explode all trees	18

	isocarboxazid or isocarboxazide or tranylcypromine or tranylcypromin or jatrosom or transamine or parnate or selegiline or selegilin or selegyline or "l-deprenyl" or eldepryl or yumex or jumex or humex or zelapar or deprenyl or emsam or deprenalin or deprenil or phenelzine or phenelzin or fenelzin or phenethylhydrazine or "2-Phenethylhydrazine" or nardelzine or nardil or nefazodone or nefazodon or rulivan or serzone or dutonin or nefadar or menfazona or tradozone or tradozon or trazon or thombran or trittico or molipaxin or desyrel or deprax or citalopram or cytalopram or escitalopram or lexapro or fluoxetin or fluoxetine or sarafem or prozac or sertraline or sertralin or zoloft or altruline or lustral or "apo-sertraline" or "apo-sertralin" or aremis or besitran or sealdin or gladem or paroxetine or paroxetin or seroxat or paxil or aropax or fluvoxamine or fluvoxamina or fluvoxamin or fluvoxadura or luvox or floxyfral or fevarin or dumirox or faverin or desiflu or desvenlafaxine or desvenlafaxin or "O-desmethylvenlafaxine" or pristiq or venlafaxine or venlafaxin or effexor or trevilor or vandral or efexor or dobupal or duloxetine or duloxetin or cymbalta or milnacipran or midalcipran or levomilnacipran or savella or ixel or maprotiline or maprotilin or dibencycladine or psymion or ludiomil or maprolu or mirpan or deprilept or mirtazapine or mirtazapine or esmirtazapine or remeron or remergil or zispin or norset or rexer or amoxapine or amoxapin or desmethylloxapine or demolox or asendin or defanyl or asendis or desipramine or desipramin or desmethylimipramine or demethylimipramine or norpramin or "ratio-desipramine" or "nu-desipramine" or pertofrane or pertofran or petylyl or clomipramine or clomipramin or chlomipramine or chlorimipramine or hydiphen or maleate or anafranil or trimipramine or trimipramin or trimeprimine or herphonal or trimineurin or "novo-tripramine" or "nu-trimipramine" or nutrimipramine or rhotrimine or stangyl or surmontil or trimidura or "apo trimip" or apotrimip or eldoral or amitriptyline or amitriptylin or tryptine or amineurin or amitrip or amitrol or anapsique or "apo-amitriptyline" or apoamitriptyline or damilen or domical or laroxyl or lentizol or novoprotect or saroten or sarotex or syneudon or triptafen or endep or tryptizol or tryptanol or elavil or nortriptyline or nortriptylin or desitriptyline or desmethylamitriptylin or aventyl or allegron or paxtibi or norfenazin or "ratio-nortriptyline" or "novo-nortriptyline" or "nu-nortriptyline" or pamelor or "PMS-Nortriptyline" or "apo-nortriptyline" or nortrilen or imipramine or imipramin or norchlorimipramine or imizin or imidobenzyle or tofranil or melipramine or pryleugan or janimine or protriptyline or protriptylin or vivactil or doxepin or doxepine or deptran or desidox or doneurin or doxepia or espadox or mareen or "novo-doxepin" or prudoxin or quitaxon or sinequan or sinquan or zonalon or xepin or aponal or "apo-doxepin" or apodoxepin or hypericum or hypericums or "St. Johns Wort" or "St. Johnswort" or "Saint Johns Wort" or "St. John's Wort" or "St. John Wort" or "Saint John's Wort" or bupropion or amfebutamone or zyntabac or quomen or wellbutrin or "5 hydroxytryptophan" or hydroxytryptophan or oxytryptophan or oxitriptan or vilazodone or vilazodon or viibryd or vortioxetine or vortioxetin or brintellix:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19318
	4-31 (OR)	*19422*
Combined sets		
	3 AND 32	73 CDSR/3 DARE/0 Central/ 68 HTA/1

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 30 October 2017 **Title: Epilepsy – drug therapy antidepressants** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/mj	141,856
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	158,230
	1 OR 2	193,451
Intervention: Add-on therapy antidepressants		
	'isocarboxazid'/exp OR 'tranylcypromine'/exp OR 'selegiline'/exp OR 'phenelzine'/exp OR 'nefazodone'/exp OR 'trazodone'/exp OR 'citalopram'/exp OR 'fluoxetine'/exp OR 'sertraline'/exp OR 'paroxetine'/exp OR 'fluvoxamine'/exp OR 'desvenlafaxine'/exp OR 'venlafaxine'/exp OR 'duloxetine'/exp OR 'milnacipran'/exp OR 'maprotiline'/exp OR 'mirtazapine'/exp OR 'amoxapine'/exp OR 'desipramine'/exp OR 'clomipramine'/exp OR 'trimipramine'/exp OR 'amitriptyline'/exp OR 'nortriptyline'/exp OR 'imipramine'/exp OR 'protriptyline'/exp OR 'doxepin'/exp OR 'hypericum'/exp OR 'hypericum extract'/exp OR 'hypericum perforatum extract'/exp OR 'hypericum revolutum extract'/exp OR 'amfebutamone'/exp OR '5 hydroxytryptophan'/exp OR 'vilazodone'/exp OR 'vortioxetine'/exp	182,528
	isocarboxazid OR isocarboxazide OR tranylcypromine OR tranylcypromin OR jatrosom OR transamine OR parnate OR selegiline OR selegilin OR selegyline OR 'l-deprenyl' OR eldepryl OR yumex OR jumex OR humex OR zelapar OR deprenyl OR emsam OR deprenalin OR deprenil OR phenelzine OR phenelzin OR fenelzin OR phenethylhydrazine OR '2-phenethylhydrazine' OR nardelzine OR nardil OR nefazodone OR nefazodon OR rulivan OR serzone OR dutonin OR nefadar OR menfazona OR tradozone OR tradozon OR trazon OR thombran OR trittico OR molipaxin OR desyrel OR deprax OR citalopram OR cytalopram OR escitalopram OR lexapro OR fluoxetin OR fluoxetine OR sarafem OR prozac OR sertraline OR sertralin OR zoloft OR altruline OR lustral OR 'apo-sertraline' OR 'apo-sertralin' OR aremis OR besitran OR sealdin OR gladem OR paroxetine OR paroxetin OR seroxat OR paxil OR aropax OR fluvoxamine OR fluvoxamina OR fluvoxamin OR fluvoxadura OR luvox OR floxyfral OR fevarin OR dumirox OR faverin OR desiflu OR desvenlafaxine OR desvenlafaxin OR 'o-desmethylvenlafaxine' OR pristiq OR venlafaxine OR venlafaxin OR effexor OR trevilor OR vandral OR efexor OR dobupal OR duloxetine OR duloxetin OR cymbalta OR milnacipran OR midalcipran OR levomilnacipran OR savella OR ixel OR maprotiline OR maprotilin OR dibencycladine OR psymion OR ludiomil OR maprolu OR mirpan OR deprilept OR mirtazapine OR esmirtazapine OR remeron OR remergil OR zispin OR norset OR rexer OR amoxapine OR amoxapin OR desmethylloxapine OR demolox OR asendin OR defanyl OR asendis OR desipramine OR desipramin OR desmethylimipramine OR demethylimipramine OR norpramin OR 'ratio-desipramine'	218,878

	OR 'nu-desipramine' OR pertofrane OR pertofran OR petylyl OR clomipramine OR clomipramin OR chlomipramine OR chlorimipramine OR hydiphen OR maleate OR anafranil OR trimipramine OR trimipramin OR trimeprimine OR herphonal OR trimineurin OR 'novo-tripramine' OR 'nu-trimipramine' OR nutrimipramine OR rhotrimine OR stangyl OR surmontil OR trimidura OR 'apo trimip' OR apotrimip OR eldoral OR amitriptyline OR amitriptylin OR tryptine OR amineurin OR amitrip OR amitrol OR anapsique OR 'apo-amitriptyline' OR apoamitriptyline OR damilen OR domical OR laroxyl OR lentizol OR novoprotect OR saroten OR sarotex OR syneudon OR triptafen OR endep OR tryptizol OR tryptanol OR elavil OR nortriptyline OR nortriptylin OR desitriptyline OR desmethylamitriptylin OR aventyl OR allegron OR paxtibi OR norfenazin OR 'ratio-nortriptyline' OR 'novo-nortriptyline' OR 'nu-nortriptyline' OR pamelor OR 'pms-nortriptyline' OR 'apo-nortriptyline' OR nortrilen OR imipramine OR imipramin OR norchlorimipramine OR imizin OR imidobenzyle OR tofranil OR melipramine OR pryleugan OR janimine OR protriptyline OR protriptylin OR vivactil OR doxepin OR doxepine OR deptran OR desidox OR doneurin OR doxepia OR espadox OR mareen OR 'novo-doxepin' OR prudoxin OR quitaxon OR sinequan OR sinquan OR zonalon OR xepin OR aponal OR 'apo-doxepin' OR apodoxepin OR hypericum OR hypericums OR 'st. johns wort' OR 'st. johnswort' OR 'st johns wort' OR 'st john wort' OR 'saint johns wort' OR bupropion OR amfebutamone OR zyntabac OR quomen OR wellbutrin OR '5 hydroxytryptophan' OR hydroxytryptophan OR oxytryptophan OR oxitriptan OR vilazodone OR vilazodon OR viibryd OR vortioxetine OR vortioxetin OR brintellix:ab,ti	
	4 OR 5	*221,323*
Limits: language, human studies		
	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	
Combined sets		
	3 AND 6	3,491
	(7 AND 9) NOT 8	2,182

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 30 October 2017 **Title: Epilepsy – drug therapy antidepressants** **Search terms**	**Items found**
Population: Epilepsy	
"Epilepsy"[Mesh]	145966
epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	184324
1 OR 2	210935

Intervention: Add-on therapy antidepressants

	"Isocarboxazid"[Mesh] OR "Tranylcypromine"[Mesh] OR "Selegiline"[Mesh] OR "Phenelzine"[Mesh] OR "nefazodone" [Supplementary Concept] OR "Trazodone"[Mesh] OR "Citalopram"[Mesh] OR "Fluoxetine"[Mesh] OR "Sertraline"[Mesh] OR "Paroxetine"[Mesh] OR "Fluvoxamine"[Mesh] OR "Desvenlafaxine Succinate"[Mesh] OR "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh] OR "Duloxetine Hydrochloride"[Mesh] OR "milnacipran" [Supplementary Concept] OR "Maprotiline"[Mesh] OR "mirtazapine" [Supplementary Concept] OR "Amoxapine"[Mesh] OR "Desipramine"[Mesh] OR "Clomipramine"[Mesh] OR "Trimipramine"[Mesh] OR "Amitriptyline"[Mesh] OR "Nortriptyline"[Mesh] OR "Imipramine"[Mesh] OR "Protriptyline"[Mesh] OR "Doxepin"[Mesh] OR "Hypericum"[Mesh] OR "Bupropion"[Mesh] OR "5-Hydroxytryptophan"[Mesh] OR "Vilazodone Hydrochloride"[Mesh] OR "vortioxetine" [Supplementary Concept]	58351
	isocarboxazid[tiab] OR isocarboxazide[tiab] OR tranylcypromine[tiab] OR tranylcypromin[tiab] OR jatrosom[tiab] OR transamine[tiab] OR parnate[tiab] OR selegiline[tiab] OR selegilin[tiab] OR selegyline[tiab] OR l-deprenyl[tiab] OR eldepryl[tiab] OR yumex[tiab] OR jumex[tiab] OR humex[tiab] OR zelapar[tiab] OR deprenyl[tiab] OR emsam[tiab] OR deprenalin[tiab] OR deprenil[tiab] OR phenelzine[tiab] OR phenelzin[tiab] OR fenelzin[tiab] OR phenethylhydrazine[tiab] OR 2-Phenethylhydrazine[tiab] OR nardelzine[tiab] OR nardil[tiab] OR nefazodone[tiab] OR nefazodon[tiab] OR rulivan[tiab] OR serzone[tiab] OR dutonin[tiab] OR nefadar[tiab] OR menfazona[tiab] OR tradozone[tiab] OR tradozon[tiab] OR trazon[tiab] OR thombran[tiab] OR trittico[tiab] OR molipaxin[tiab] OR desyrel[tiab] OR deprax[tiab] OR citalopram[tiab] OR cytalopram[tiab] OR escitalopram[tiab] OR lexapro[tiab] OR fluoxetin[tiab] OR fluoxetine[tiab] OR sarafem[tiab] OR prozac[tiab] OR sertraline[tiab] OR sertralin[tiab] OR zoloft[tiab] OR altruline[tiab] OR lustral[tiab] OR apo-sertraline[tiab] OR apo-sertralin[tiab] OR aremis[tiab] OR besitran[tiab] OR sealdin[tiab] OR gladem[tiab] OR paroxetine[tiab] OR paroxetin[tiab] OR seroxat[tiab] OR paxil[tiab] OR aropax[tiab] OR fluvoxamine[tiab] OR fluvoxamina[tiab] OR fluvoxamin[tiab] OR fluvoxadura[tiab] OR luvox[tiab] OR floxyfral[tiab] OR fevarin[tiab] OR dumirox[tiab] OR faverin[tiab] OR desiflu[tiab] OR desvenlafaxine[tiab] OR desvenlafaxin[tiab] OR O-desmethylvenlafaxine[tiab] OR pristiq[tiab] OR venlafaxine[tiab] OR venlafaxin[tiab] OR effexor[tiab] OR trevilor[tiab] OR vandral[tiab] OR efexor[tiab] OR dobupal[tiab] OR duloxetine[tiab] OR duloxetin[tiab] OR cymbalta[tiab] OR milnacipran[tiab] OR midalcipran[tiab] OR levomilnacipran[tiab] OR savella[tiab] OR ixel[tiab] OR maprotiline[tiab] OR maprotilin[tiab] OR dibencycladine[tiab] OR psymion[tiab] OR ludiomil[tiab] OR maprolu[tiab] OR mirpan[tiab] OR deprilept[tiab] OR mirtazapine[tiab] OR mirtazapine[tiab] OR esmirtazapine[tiab] OR remeron[tiab] OR remergil[tiab] OR zispin[tiab] OR norset[tiab] OR rexer[tiab] OR amoxapine[tiab] OR amoxapin[tiab] OR desmethylloxapine[tiab] OR demolox[tiab] OR asendin[tiab] OR defanyl[tiab] OR asendis[tiab] OR desipramine[tiab] OR desipramin[tiab] OR desmethylimipramine[tiab] OR demethylimipramine[tiab] OR norpramin[tiab] OR ratio-desipramine[tiab] OR nu-desipramine[tiab] OR pertofrane[tiab] OR pertofran[tiab] OR petylyl[tiab] OR clomipramine[tiab] OR clomipramin[tiab] OR chlomipramine[tiab] OR chlorimipramine[tiab] OR hydiphen[tiab] OR maleate[tiab] OR anafranil[tiab] OR trimipramine[tiab] OR trimipramin[tiab] OR trimeprimine[tiab] OR herphonal[tiab] OR trimineurin[tiab] OR novo-tripramine[tiab] OR nu-trimipramine[tiab] OR nutrimipramine[tiab] OR rhotrimine[tiab] OR stangyl[tiab] OR surmontil[tiab] OR trimidura[tiab] OR apo trimip[tiab] OR apotrimip[tiab] OR eldoral[tiab] OR amitriptyline[tiab] OR amitriptylin[tiab] OR tryptine[tiab] OR amineurin[tiab] OR amitrip[tiab] OR amitrol[tiab] OR anapsique[tiab] OR apo-amitriptyline[tiab] OR apoamitriptyline[tiab] OR damilen[tiab] OR domical[tiab] OR laroxyl[tiab] OR lentizol[tiab] OR novoprotect[tiab] OR saroten[tiab] OR sarotex[tiab] OR syneudon[tiab] OR triptafen[tiab]	69344

	OR endep[tiab] OR tryptizol[tiab] OR tryptanol[tiab] OR elavil[tiab] OR nortriptyline[tiab] OR nortriptylin[tiab] OR desitriptyline[tiab] OR desmethylamitriptylin[tiab] OR aventyl[tiab] OR allegron[tiab] OR paxtibi[tiab] OR norfenazin[tiab] OR ratio-nortriptyline[tiab] OR novo-nortriptyline[tiab] OR nu-nortriptyline[tiab] OR pamelor[tiab] OR PMS-Nortriptyline[tiab] OR apo-nortriptyline[tiab] OR nortrilen[tiab] OR imipramine[tiab] OR imipramin[tiab] OR norchlorimipramine[tiab] OR imizin[tiab] OR imidobenzyle[tiab] OR tofranil[tiab] OR melipramine[tiab] OR pryleugan[tiab] OR janimine[tiab] OR protriptyline[tiab] OR protriptylin[tiab] OR vivactil[tiab] OR doxepin[tiab] OR doxepine[tiab] OR deptran[tiab] OR desidox[tiab] OR doneurin[tiab] OR doxepia[tiab] OR espadox[tiab] OR mareen[tiab] OR novo-doxepin[tiab] OR prudoxin[tiab] OR quitaxon[tiab] OR sinequan[tiab] OR sinquan[tiab] OR zonalon[tiab] OR xepin[tiab] OR aponal[tiab] OR apo-doxepin[tiab] OR apodoxepin[tiab] OR hypericum[tiab] OR hypericums[tiab] OR St. Johns Wort[tiab] OR St. Johnswort[tiab] OR Saint Johns Wort[tiab] OR St. John's Wort[tiab] OR St. John Wort[tiab] OR Saint John's Wort[tiab] OR bupropion[tiab] OR amfebutamone[tiab] OR zyntabac[tiab] OR quomen[tiab] OR wellbutrin[tiab] OR 5 hydroxytryptophan[tiab] OR hydroxytryptophan[tiab] OR oxytryptophan[tiab] OR oxitriptan[tiab] OR vilazodone[tiab] OR vilazodon[tiab] OR viibryd[tiab] OR vortioxetine[tiab] OR vortioxetin[tiab] OR brintellix[tiab]	
	4 OR 5	*83832*
Limits: language, human studies		
	Filters: Swedish; Norwegian; English; Danish	
	("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]	
Combined sets		
	3 AND 6	1972
	(6 AND 7) NOT 8	1160

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[OT]= Other term
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

Cochrane Library via Wiley 24 November 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: Epilepsy – Drug therapy** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2611
	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil* next spasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8595
	1 OR 2	8596
Intervention: Drug therapy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]	1534

	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	135427
	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees	2352
	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	696
	MeSH descriptor: [Phenytoin] explode all trees	538
	MeSH descriptor: [Valproic Acid] explode all trees	772
	MeSH descriptor: [Phenobarbital] explode all trees	452
	MeSH descriptor: [Pregabalin] explode all trees	337
	MeSH descriptor: [Vigabatrin] explode all trees	122
	MeSH descriptor: [Ethosuximide] explode all trees	11
	MeSH descriptor: [Diazepam] explode all trees	1862
	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees	7995
	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	5707
	MeSH descriptor: [Immunomodulation] explode all trees	8438
	MeSH descriptor: [Pyridoxine] explode all trees	331
	MeSH descriptor: [Cosyntropin] explode all trees	85
	carbamazepine or tegretol or carbazepin or epitol or finlepsin or neurotol or amizepine or hydantol or antisacer or dilantin or phenytoin or epanutin or diphenylhydantoin or fenitoin or difenin or dihydan or "sodium diphenylhydantoinate" or epamin or "dipropyl acetate" or valproate or "valproic acid" or ergenyl or convulsofin or depakene or depakine or depakote or vupral or "2-propylpentanoic acid" or "2 propylpentanoic acid" or "propylisopropylacetic acid" or divalproex or phenobarbitone or phenobarbital or "phenylethylbarbituric acid" or phenemal or phenylbarbital or hysteps or luminal or gardenal or timox or oxcarbazepine or lamotrigine or trileptal or crisomet or lamictal or lamiktal or labileno or convalis or gabapentin or gabapentine or neurontin or topamax or topiramate or epitomax or levetiracetam or etiracetam or keppra or zonegran or zonisamide or felbamate or felbamyl or felbatol or taloxa or midazolam or lorazepam or clonazepam or diazepam or clobazam or cerebyx or prodilantin or fosphenytoin or Sultiam or ospolot or sulthiame or Pregabalin or lyrica or Vigabatrin or sabril or sabrilex or Lacosamide or vimpat or ethosuximide or emeside or suxilep or suksilep or petnidan or pyknolepsinum or zarontin or ethosuccimid or ethylmethylsuccimide or ethymal or "eslicarbazepine acetate" or aptiom or zebinix or stiripentol or immunoglobulin* or immunomodulatory or immunomodulation* or remacemide or ryridoxine or pyridoxine or pyridoxol or rodex or cortrosyn or ezogabine or cortosyn or ACTH or tetracosactide or tetracosactrin or tetracosapeptide or rufinamide or etigabine or perampanel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39067
	anticonvulsants or anticonvulsives or antiepileptics or anti next convulsant* or anti next convulsive* or anti next epileptic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2846
	(anticonvulsive or anticonvulsant or antiepileptic or "anti convulsive" or "anti convulsant" or "anti epileptic") next (drug* or treatment or therapy or agent* or medication):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2415
	4-22 (OR)	*178038*
Combined sets		
	3 AND 23	4964
Limits		
	pubmed or embase:an (Word variations have been searched)	807219
	HS-HANDSRCH (Word variations have been searched)	174401
	(24 NOT 25) OR (24 AND 26)	**1677 Central/** 1262

	((24 NOT 25) OR (24 AND 26)) from 2016 to 2017	**CDSR/53 DARE/0 HTA/0**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 24 November 2017 **Title: Epilepsy – Drug therapy** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/mj	142,446
	epileptic*:ab,ti OR epileps*:ab,ti OR seizure:ab,ti OR seizures:ab,ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	258,154
	1 OR 2	278,249
Intervention: Drug therapy		
	'anticonvulsive agent'/exp/dd_dt	135,796
	'anticonvulsant therapy'/exp	8,894
	'anticonvulsant activity'/exp	8,055
	'drug therapy'/de	509,804
	'epilepsy'/exp/dm_dt	49,563
	'convulsion'/dm_dt	2,725
	'seizure'/dm_dt	19,168
	'benzodiazepine derivative'/exp/dd_dt	60,903
	'immunoglobulin'/exp/dd_dt	44,919
	'immunomodulation'/exp	68,361
	'pyridoxine'/exp/dd_dt	7,388
	'tetracosactide'/exp/dd_dt	460
	'drug therapy':ab,ti OR pharmacotherapy:ab,ti OR 'pharmacologic therapy':ab,ti OR 'pharmacologic treatment':ab,ti OR 'drug management':ab,ti	90,878
	anticonvulsants:ab,ti OR anticonvulsives:ab,ti OR antiepileptics:ab,ti OR 'anti convulsants':ab,ti OR 'anti convulsives':ab,ti OR 'anti epileptics':ab,ti	13,193
	((anticonvulsive OR anticonvulsant OR antiepileptic OR 'anti convulsive' OR 'anti convulsant' OR 'anti epileptic') NEXT/1 (drug* OR treatment OR therapy OR agent* OR medication)):ab,ti	37,939
	carbamazepine:ab,ti OR tegretol:ab,ti OR carbazepin:ab,ti OR epitol:ab,ti OR finlepsin:ab,ti OR neurotol:ab,ti OR amizepine:ab,ti	457,114

	OR hydantol:ab,ti OR antisacer:ab,ti OR dilantin:ab,ti OR epanutin:ab,ti OR diphenylhydantoin:ab,ti OR fenitoin:ab,ti OR difenin:ab,ti OR dihydan:ab,ti OR 'sodium diphenylhydantoinate':ab,ti OR epamin:ab,ti OR 'dipropyl acetate':ab,ti OR valproate:ab,ti OR 'valproic acid':ab,ti OR ergenyl:ab,ti OR convulsofin:ab,ti OR depakene:ab,ti OR depakine:ab,ti OR depakote:ab,ti OR vupral:ab,ti OR '2-propylpentanoic acid':ab,ti OR '2 propylpentanoic acid':ab,ti OR 'propylisopropylacetic acid':ab,ti OR divalproex:ab,ti OR phenobarbitone:ab,ti OR phenobarbital:ab,ti OR 'phenylethylbarbituric acid':ab,ti OR phenemal:ab,ti OR phenylbarbital:ab,ti OR hysteps:ab,ti OR luminal:ab,ti OR gardenal:ab,ti OR timox:ab,ti OR oxcarbazepine:ab,ti OR trileptal:ab,ti OR crisomet:ab,ti OR lamictal:ab,ti OR lamiktal:ab,ti OR labileno:ab,ti OR convalis:ab,ti OR gabapentin:ab,ti OR gabapentine:ab,ti OR neurontin:ab,ti OR topamax:ab,ti OR topiramate:ab,ti OR epitomax:ab,ti OR levetiracetam:ab,ti OR etiracetam:ab,ti OR keppra:ab,ti OR zonegran:ab,ti OR zonisamide:ab,ti OR felbamate:ab,ti OR felbamyl:ab,ti OR felbatol:ab,ti OR taloxa:ab,ti OR cerebyx:ab,ti OR prodilantin:ab,ti OR fosphenytoin:ab,ti OR sultiam:ab,ti OR ospolot:ab,ti OR pregabalin:ab,ti OR lyrica:ab,ti OR vigabatrin:ab,ti OR sabril:ab,ti OR sabrilex:ab,ti OR lacosamide:ab,ti OR vimpat:ab,ti OR ethosuximide:ab,ti OR emeside:ab,ti OR suxilep:ab,ti OR suksilep:ab,ti OR petnidan:ab,ti OR pyknolepsinum:ab,ti OR zarontin:ab,ti OR ethosuccimid:ab,ti OR ethylmethylsuccimide:ab,ti OR ethymal:ab,ti OR 'eslicarbazepine acetate':ab,ti OR aptiom:ab,ti OR zebinix:ab,ti OR stiripentol:ab,ti OR immunoglobulin*:ab,ti OR immunomodulatory:ab,ti OR immunomodulation*:ab,ti OR remacemide:ab,ti OR ryridoxine:ab,ti OR pyridoxine:ab,ti OR pyridoxol:ab,ti OR rodex:ab,ti OR cortrosyn:ab,ti OR cortosyn:ab,ti OR acth:ab,ti OR tetracosactide:ab,ti OR tetracosactrin:ab,ti OR tetracosapeptide:ab,ti OR rufinamide:ab,ti OR etigabine:ab,ti OR perampanel:ab,ti OR ezogabine:ab,ti OR retigabine:ab,ti OR harkoseride:ab,ti OR phenytoin:ab,ti OR diphenin:ab,ti OR hydantoin:ab,ti OR midazolam:ab,ti OR lorazepam:ab,ti OR clonazepam:ab,ti OR diazepam:ab,ti OR clobazam:ab,ti	
	5-20 (OR)	*1,227,236*
Combined sets		
	4 AND 20	*94,721*
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications), systematic reviews		
	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,637,681
	'systematic review'/de	148,766
	'meta analysis'/de	132,957
	[cochrane review]/lim	16,601
	(systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab	246,835
	23-26 (OR)	*312,462*
Limits: Publication Type, Language, Human studies		
	[article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim	22,997,779
	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	27,178,863
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	*6,340,692*
	(21 AND 22 AND 28 AND 29) NOT 30	4,109

	(21 AND 27 AND 29) NOT 30 [2016-2017]/py	352

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 23 November 2017 **Title: Epilepsy – Drug therapy** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
	"Epilepsy"[Mesh]	146144
	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	184935
	1 OR 2	211553
Intervention: Drug therapy		
	"Drug Therapy"[Mesh] OR "Epilepsy/drug therapy"[Mesh]	1238806
	drug therapy[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR drug management[tiab]	76060
Intervention: Drug therapy		
	"Anticonvulsants"[Mesh] OR "Anticonvulsants" [Pharmacological Action]	142661
	((anticonvulsants[tiab] OR anticonvulsives[tiab] OR antiepileptics[tiab] OR anti convulsants[tiab] OR anti convulsives[tiab] OR anti epileptics[tiab])) OR ((anticonvulsive[tiab] OR anticonvulsant[tiab] OR antiepileptic[tiab] OR anti convulsive*[tiab] OR anti convulsant[tiab] OR anti epileptic[tiab]) AND (drug*[tiab] OR treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR agent*[tiab] OR medication[tiab]))	39301
Intervention: Drug therapy		
	"Benzodiazepines"[Mesh] OR "eslicarbazepine acetate" [Supplementary Concept] OR "Immunoglobulins/therapeutic use"[Mesh] OR "Immunomodulation"[Mesh] OR "S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol" [Supplementary Concept] OR "Pyridoxine"[Mesh] OR "Cosyntropin"[Mesh] OR "perampanel" [Supplementary Concept] OR "rufinamide" [Supplementary Concept] OR "Propofol"[Mesh]	466096
	(carbamazepine[tiab] OR tegretol[tiab] OR carbazepin[tiab] OR epitol[tiab] OR finlepsin[tiab] OR neurotol[tiab] OR amizepine[tiab] OR hydantol[tiab] OR antisacer[tiab] OR dilantin[tiab] OR phenytoin[tiab] OR epanutin[tiab] OR diphenylhydantoin[tiab] OR fenitoin[tiab] OR difenin[tiab] OR dihydan[tiab] OR sodium diphenylhydantoinate[tiab] OR epamin[tiab] OR dipropyl acetate[tiab] OR valproate[tiab] OR valproic acid[tiab] OR ergenyl[tiab] OR convul-	375100

	sofin[tiab] OR depakene[tiab] OR depakine[tiab] OR depakote[tiab] OR vupral[tiab] OR 2-propylpentanoic acid[tiab] OR 2 propylpentanoic acid[tiab] OR propylisopropylacetic acid[tiab] OR divalproex[tiab] OR phenobarbitone[tiab] OR phenobarbital[tiab] OR phenylethylbarbituric acid[tiab] OR phenemal[tiab] OR phenylbarbital[tiab] OR hysteps[tiab] OR luminal[tiab] OR gardenal[tiab] OR timox[tiab] OR oxcarbazepine[tiab] OR trileptal[tiab] OR crisomet[tiab] OR lamictal[tiab] OR lamiktal[tiab] OR labileno[tiab] OR convalis[tiab] OR gabapentin[tiab] OR gabapentine[tiab] OR neurontin[tiab] OR topamax[tiab] OR topiramate[tiab] OR epitomax[tiab] OR levetiracetam[tiab] OR etiracetam[tiab] OR keppra[tiab] OR zonegran[tiab] OR zonisamide[tiab] OR felbamate[tiab] OR felbamyl[tiab] OR felbatol[tiab] OR taloxa[tiab] OR midazolam[tiab] OR lorazepam[tiab] OR clonazepam[tiab] OR diazepam[tiab] OR clobazam[tiab] OR cerebyx[tiab] OR prodilantin[tiab] OR fosphenytoin[tiab] OR Sultiam[tiab] OR ospolot[tiab] OR Pregabalin[tiab] OR lyrica[tiab] OR Vigabatrin[tiab] OR sabril[tiab] OR sabrilex[tiab] OR Lacosamide[tiab] OR vimpat[tiab] OR ethosuximide[tiab] OR emeside[tiab] OR suxilep[tiab] OR suksilep[tiab] OR petnidan[tiab] OR pyknolepsinum[tiab] OR zarontin[tiab] OR ethosuccimid[tiab] OR ethylmethylsuccimide[tiab] OR ethymal[tiab] OR eslicarbazepine acetate[tiab] OR aptiom[tiab] OR zebinix[tiab] OR stiripentol[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulatory[tiab] OR immunomodulation*[tiab] OR remacemide[tiab] OR ryridoxine[tiab] OR pyridoxine[tiab] OR pyridoxol[tiab] OR rodex[tiab] OR cortrosyn[tiab] OR cortosyn[tiab] OR ACTH[tiab] OR tetracosactide[tiab] OR tetracosactrin[tiab] OR tetracosapeptide[tiab] OR rufinamide[tiab] OR etigabine[tiab] OR perampanel[tiab] OR thiopentone[tiab] OR thiopentobarbital[tiab] OR penthiobarbital[tiab] OR thiomebumal[tiab] OR nesdonal[tiab] OR pentothal[tiab] OR sodipental[tiab] OR tiobarbital[tiab] OR trapanal[tiab] OR bomathal[tiab] OR thionembutal[tiab] OR disoprofol[tiab] OR 2,6 diisopropylphenol[tiab] OR diprivan[tiab] OR propofol[tiab] OR disoprivan[tiab] OR fresofol[tiab] OR ivofol[tiab] OR recofol[tiab] OR aquafol[tiab])	
	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	*2006564*
Combined sets		
	3 AND 10	*66831*
Study types: randomised controlled trials (filter: baserat på PubMed Clinical Queries specific/narrow)		
	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	454390
Limits: Language		
	Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
	11 AND 12 AND 13	1957

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

Referenser

1. Hovorka J, Herman E, Nemcova II. Treatment of Interictal Depression with Citalopram in Patients with Epilepsy. Epilepsy Behav 2000;1:444-447.
2. Thome-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. Epilepsy Behav 2007;10:417-25.
3. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? Epilepsy Behav 2000;1:100-105.
4. Specchio LM, Iudice A, Specchio N, La Neve A, Spinelli A, Galli R, et al. Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy. Clin Neuropharmacol 2004;27:133-6.
5. Li W, Ma D. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of paroxetine and doxepin in treating epileptic patients with depression. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2005;9:20-21.
6. Robertson MM, Trimble MR. The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial. J Affect Disord 1985;9:127-36.
7. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. Biol Psychiatry 2007;62:345-54.

Rad: C22
Tillstånd: Epilepsi med samsjuklighet för vilken neuroleptika är indicerat, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Neuroleptika som tillägg till antiepileptiska läkemedel

Rekommendation

Bör erbjudas	**Kan erbjudas**	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda neuroleptika som tillägg till antiepileptiska läkemedel till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och samsjuklighet för vilken neuroleptika är indicerat.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden kan minska risk för negativa konsekvenser av psykosen. Denna risk är viktigare att beakta än den ökade risken för fler epileptiska anfall som vissa neuroleptika kan medföra. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Personer med epilepsi har ökad risk för tillstånd där behandling med neuroleptika är indicerad, till exempel psykotiska symtom. Det finns flera möjliga orsaker till denna samsjuklighet (genetiska faktorer eller skadefaktorer). Tydlig psykosbild beskrivs hos vuxna med epilepsi, ibland hos tonåringar, men är sällsynt hos barn.

En psykos innebär att man upplever verkligheten förändrad och annorlunda och att det kan vara svårt att skilja mellan fantasi och verklighet. Man kan till exempel höra röster eller känna sig förföljd fast ingen annan delar dessa upplevelser. Till bilden vid psykos hör också försämring av kommunikation och socialt samspel samt försämrad funktion i vardagen. En psykos kan komma plötsligt eller utvecklas under en längre tid. Hur länge en psykos pågår varierar men det är alltid ett allvarligt tillstånd.

Neuroleptika (antipsykotiska läkemedel) är ofta viktiga vid behandling av psykos, men har i vissa fall förknippats med en ökad risk för epileptiska anfall.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en stor till mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med epilepsi och samsjuklighet för vilken neuroleptika är indicerat, kan behandling med neuroleptika som tillägg till antieptileptiska läkemedel, jämfört med om de inte fått åtgärden, leda till

- en minskad risk för negativa konsekvenser av psykosen, vilka är viktigare att beakta än den ökade risken för fler epileptiska anfall som vissa neuroleptika kan medföra (konsensus).

Det kan bli aktuellt att behandla med neuroleptika också vid det som beskrivs som postiktal psykos. Det är psykoser som uppträder efter en svår anfallsperiod (ibland efter ett fritt intervall). En psykos som debuterar utan nära tidssamband med ett epileptiskt anfall ger oftast samma symtombild som annan kronisk psykossjukdom och behandlas enligt samma principer, till exempel med neuroleptika. Tillstånd som påminner om psykos kan dessutom uppstå under, och vara uttryck för, pågående epileptiskt anfall. Dessa tillstånd behandlas i första hand med antiepileptiska läkemedel.

Godkänd indikation för behandling av barn och ungdomar med ett neuroleptikum (risperidon) är, dels ihållande beteendeproblem (uppförandestörning med aggressivitet) hos barn från 5 år, dels intellektuell funktionsnedsättning. Det är vanligt att dessa barn och ungdomar har autism och till exempel självskadande beteende. I gruppen barn med autism eller svår intellektuell funktionsnedsättning har många också epilepsi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

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

Det finns skillnader mellan olika preparat vad gäller risken att epileptiska anfall ska uppträda vid behandling med neuroleptika hos personer utan epilepsi (enligt randomiserade, kontrollerade studier och observationsstudier, exempelvis [1, 2]). De så kallade andra generationens antipsykotiska läkemedel (exempelvis risperidon, olanzapin och quetiapin) beskrivs ha låg risk att förändra anfallströskeln. Risken är något högre vid behandling med så kallade första generationens antipsykotiska läkemedel (exempelvis klorpromazin och haloperidol). Klozapin är särskilt förknippat med ökad anfallsrisk. Det har också andra svåra biverkningar och är reserverat för terapiresistenta fall.

Som vid alla tillfällen då antiepileptiska läkemedel kombineras med ny läkemedelsbehandling måste riskerna för läkemedelsinteraktion beaktas.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: Hos personer med epilepsi, med samsjuklighet för vilken neuroleptika är indicerad, kan behandling med neuroleptika, jämfört med de som inte får neuroleptika, leda till minskad risk och minskad risk för negativa konsekvenser av tillståndet, vilka är viktigare att beakta än den ökade risken för fler epileptiska anfall som vissa neuroleptika kan medföra.

Kommentar: Åtgärden behöver värderas mot de risker och negativa konsekvenser det kan medföra att inte ge adekvat behandling vid allvarliga psykiatriska tillstånd.

Konsensus uppnåddes eftersom 96,4 procent av 56 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2449
2	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil* next spasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7227
3	1 OR 2	7239
Intervention: Drug therapy		
4	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]	1449
5	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	126818
6	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees	2225
7	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	745
8	MeSH descriptor: [Phenytoin] explode all trees	528
9	MeSH descriptor: [Valproic Acid] explode all trees	733
10	MeSH descriptor: [Phenobarbital] explode all trees	443
11	MeSH descriptor: [Pregabalin] explode all trees	268
12	MeSH descriptor: [Vigabatrin] explode all trees	118
13	MeSH descriptor: [Ethosuximide] explode all trees	11
14	MeSH descriptor: [Diazepam] explode all trees	1877
15	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees	8125
16	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	5046
17	MeSH descriptor: [Immunomodulation] explode all trees	7881
18	MeSH descriptor: [Pyridoxine] explode all trees	323

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL)		
19	MeSH descriptor: [Cosyntropin] explode all trees	83
20	carbamazepine or tegretol or carbazepin or epitol or finlepsin or neurotol or amizepine or hydantol or antisacer or dilantin or phenytoin or epanutin or diphenylhydantoin or fenitoin or difenin or dihydan or "sodium diphenylhydantoinate" or epamin or "dipropyl acetate" or valproate or "valproic acid" or ergenyl or convulsofin or depakene or depakine or depakote or vupral or "2-propylpentanoic acid" or "2 propylpentanoic acid" or "propylisopropylacetic acid" or divalproex or phenobarbitone or phenobarbital or "phenylethylbarbituric acid" or phenemal or phenylbarbital or hysteps or luminal or gardenal or timox or oxcarbazepine or lamotrigine or trileptal or crisomet or lamictal or lamiktal or labileno or convalis or gabapentin or gabapentine or neurontin or topamax or topiramate or epitomax or levetiracetam or etiracetam or keppra or zonegran or zonisamide or felbamate or felbamyl or felbatol or taloxa or midazolam or lorazepam or clonazepam or diazepam or clobazam or cerebyx or prodilantin or fosphenytoin or Sultiam or ospolot or sulthiame or Pregabalin or lyrica or Vigabatrin or sabril or sabrilex or Lacosamide or vimpat or ethosuximide or emeside or suxilep or suksilep or petnidan or pyknolepsinum or zarontin or ethosuccimid or ethylmethylsuccimide or ethymal or "eslicarbazepine acetate" or aptiom or zebinix or stiripentol or immunoglobulin* or immunomodulatory or immunomodulation* or remacemide or ryridoxine or pyridoxine or pyridoxol or rodex or cortrosyn or ezogabine or cortosyn or ACTH or tetracosactide or tetracosactrin or tetracosapeptide or rufinamide or etigabine or perampanel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33480
21	anticonvulsants or anticonvulsives or antiepileptics or anti next convulsant* or anti next convulsive* or anti next epileptic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2615
22	(anticonvulsive or anticonvulsant or antiepileptic or "anti convulsive" or "anti convulsant" or "anti epileptic") next (drug* or treatment or therapy or agent* or medication):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1951
23	4-22 (OR)	163765
Combined sets		
24	3 AND 23	Central/ 3986
Limits		
25	pubmed or embase:an (Word variations have been searched)	670296
26	HS-HANDSRCH (Word variations have been searched)	175020
27	(24 NOT 25) OR (24 AND 26)	Central/ 1305

Embase via Elsevier 17 June 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/mj	134,673
2	epileptic*:ab,ti OR epileps*:ab,ti OR seizure:ab,ti OR seizures:ab,ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	237,701
3	1 OR 2	257,093
Intervention: Drug therapy		

Embase via Elsevier 17 June 2016		
4	'anticonvulsive agent'/exp/dd_dt	122,647
5	'anticonvulsant therapy'/exp	7,704
6	'anticonvulsant activity'/exp	7,460
7	'drug therapy'/de	414,545
8	'epilepsy'/exp/dm_dt	45,844
9	'convulsion'/dm_dt	2,595
10	'seizure'/dm_dt	17,738
11	'benzodiazepine derivative'/exp/dd_dt	54,050
12	'immunoglobulin'/exp/dd_dt	41,764
13	'immunomodulation'/exp	61,707
14	'pyridoxine'/exp/dd_dt	7,042
15	'tetracosactide'/exp/dd_dt	442
16	'drug therapy':ab,ti OR pharmacotherapy:ab,ti OR 'pharmacologic therapy':ab,ti OR 'pharmacologic treatment':ab,ti OR 'drug management':ab,ti	83,273
17	anticonvulsants:ab,ti OR anticonvulsives:ab,ti OR antiepileptics:ab,ti OR 'anti convulsants':ab,ti OR 'anti convulsives':ab,ti OR 'anti epileptics':ab,ti	12,198
18	((anticonvulsive OR anticonvulsant OR antiepileptic OR 'anti convulsive' OR 'anti convulsant' OR 'anti epileptic') NEXT/1 (drug* OR treatment OR therapy OR agent* OR medication)):ab,ti	34,804
19	carbamazepine:ab,ti OR tegretol:ab,ti OR carbazepin:ab,ti OR epitol:ab,ti OR finlepsin:ab,ti OR neurotol:ab,ti OR amizepine:ab,ti OR hydantol:ab,ti OR antisacer:ab,ti OR dilantin:ab,ti OR epanutin:ab,ti OR diphenylhydantoin:ab,ti OR fenitoin:ab,ti OR difenin:ab,ti OR dihydan:ab,ti OR 'sodium diphenylhydantoinate':ab,ti OR epamin:ab,ti OR 'dipropyl acetate':ab,ti OR valproate:ab,ti OR 'valproic acid':ab,ti OR ergenyl:ab,ti OR convulsofin:ab,ti OR depakene:ab,ti OR depakine:ab,ti OR depakote:ab,ti OR vupral:ab,ti OR '2-propylpentanoic acid':ab,ti OR '2 propylpentanoic acid':ab,ti OR 'propylisopropylacetic acid':ab,ti OR divalproex:ab,ti OR phenobarbitone:ab,ti OR phenobarbital:ab,ti OR 'phenylethylbarbituric acid':ab,ti OR phenemal:ab,ti OR phenylbarbital:ab,ti OR hysteps:ab,ti OR luminal:ab,ti OR gardenal:ab,ti OR timox:ab,ti OR oxcarbazepine:ab,ti OR trileptal:ab,ti OR crisomet:ab,ti OR lamictal:ab,ti OR lamiktal:ab,ti OR labileno:ab,ti OR convalis:ab,ti OR gabapentin:ab,ti OR gabapentine:ab,ti OR neurontin:ab,ti OR topamax:ab,ti OR topiramate:ab,ti OR epitomax:ab,ti OR levetiracetam:ab,ti OR etiracetam:ab,ti OR keppra:ab,ti OR zonegran:ab,ti OR zonisamide:ab,ti OR felbamate:ab,ti OR felbamyl:ab,ti OR felbatol:ab,ti OR taloxa:ab,ti OR cerebyx:ab,ti OR prodilantin:ab,ti OR fosphenytoin:ab,ti OR sultiam:ab,ti OR ospolot:ab,ti OR pregabalin:ab,ti OR lyrica:ab,ti OR vigabatrin:ab,ti OR sabril:ab,ti OR sabrilex:ab,ti OR lacosamide:ab,ti OR vimpat:ab,ti OR ethosuximide:ab,ti OR emeside:ab,ti OR suxilep:ab,ti OR suksilep:ab,ti OR petnidan:ab,ti OR pyknolepsinum:ab,ti OR zarontin:ab,ti OR ethosuccimid:ab,ti OR ethylmethylsuccimide:ab,ti OR ethymal:ab,ti OR 'eslicarbazepine acetate':ab,ti OR aptiom:ab,ti OR zebinix:ab,ti OR stiripentol:ab,ti OR immunoglobulin*:ab,ti OR immunomodulatory:ab,ti OR immunomodulation*:ab,ti OR remacemide:ab,ti OR ryridoxine:ab,ti OR pyridoxine:ab,ti OR pyridoxol:ab,ti OR rodex:ab,ti OR cortrosyn:ab,ti OR cortosyn:ab,ti OR acth:ab,ti OR tetracosactide:ab,ti OR tetracosactrin:ab,ti OR tetracosapeptide:ab,ti OR rufinamide:ab,ti OR etigabine:ab,ti OR perampanel:ab,ti OR ezogabine:ab,ti OR retigabine:ab,ti OR harkoseride:ab,ti OR phenytoin:ab,ti OR diphenin:ab,ti OR	445,006

Embase via Elsevier 17 June 2016		
	hydantoin:ab,ti OR midazolam:ab,ti OR lorazepam:ab,ti OR clonazepam:ab,ti OR diazepam:ab,ti OR clobazam:ab,ti	
20	4-19 (OR)	1,084,337
Combined sets		
21	3 AND 20	86,925
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications)		
22	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,419,380
Limits: Publication Type, Language, Human studies		
23	[article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim	21,651,623
24	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	25,015,270
25	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	5,978,089
26	(21 AND 22 AND 23 AND 24) NOT 25	3,744

PubMed via NLM 26 May 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	"Epilepsy"[Mesh]	139215
2	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	171533
3	1 OR 2	198057
Intervention: Drug therapy		
4	"Drug Therapy"[Mesh] OR "Epilepsy/drug therapy"[Mesh]	1163673
5	drug therapy[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR drug management[tiab]	71090
Intervention: Anticonvulsants		
6	"Anticonvulsants"[Mesh] OR "Anticonvulsants" [Pharmacological Action]	137965
7	((anticonvulsants[tiab] OR anticonvulsives[tiab] OR antiepileptics[tiab] OR anti convulsants[tiab] OR anti convulsives[tiab] OR anti epileptics[tiab])) OR ((anticonvulsive[tiab] OR anticonvulsant[tiab] OR antiepileptic[tiab] OR anti convulsive*[tiab] OR anti convulsant[tiab] OR anti epileptic[tiab]) AND (drug*[tiab] OR treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR agent*[tiab] OR medication[tiab]))	86417
Intervention: Drug therapy, substances		
8	"Benzodiazepines"[Mesh] OR "eslicarbazepine acetate" [Supplementary Concept] OR "Immunoglobulins/therapeutic use"[Mesh] OR "Immunomodulation"[Mesh] OR "S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol" [Supplementary Concept] OR "Pyridoxine"[Mesh] OR "Cosyntropin"[Mesh] OR	438071

PubMed via NLM 26 May 2016		
	"perampanel" [Supplementary Concept] OR "rufinamide" [Supplementary Concept] OR "Propofol"[Mesh]	
9	(carbamazepine[tiab] OR tegretol[tiab] OR carbazepin[tiab] OR epitol[tiab] OR finlepsin[tiab] OR neurotol[tiab] OR amizepine[tiab] OR hydantol[tiab] OR antisacer[tiab] OR dilantin[tiab] OR phenytoin[tiab] OR epanutin[tiab] OR diphenylhydantoin[tiab] OR fenitoin[tiab] OR difenin[tiab] OR dihydan[tiab] OR sodium diphenylhydantoinate[tiab] OR epamin[tiab] OR dipropyl acetate[tiab] OR valproate[tiab] OR valproic acid[tiab] OR ergenyl[tiab] OR convulsofin[tiab] OR depakene[tiab] OR depakine[tiab] OR depakote[tiab] OR vupral[tiab] OR 2-propylpentanoic acid[tiab] OR 2 propylpentanoic acid[tiab] OR propylisopropylacetic acid[tiab] OR divalproex[tiab] OR phenobarbitone[tiab] OR phenobarbital[tiab] OR phenylethylbarbituric acid[tiab] OR phenemal[tiab] OR phenylbarbital[tiab] OR hysteps[tiab] OR luminal[tiab] OR gardenal[tiab] OR timox[tiab] OR oxcarbazepine[tiab] OR trileptal[tiab] OR crisomet[tiab] OR lamictal[tiab] OR lamiktal[tiab] OR labileno[tiab] OR convalis[tiab] OR gabapentin[tiab] OR gabapentine[tiab] OR neurontin[tiab] OR topamax[tiab] OR topiramate[tiab] OR epitomax[tiab] OR levetiracetam[tiab] OR etiracetam[tiab] OR keppra[tiab] OR zonegran[tiab] OR zonisamide[tiab] OR felbamate[tiab] OR felbamyl[tiab] OR felbatol[tiab] OR taloxa[tiab] OR midazolam[tiab] OR lorazepam[tiab] OR clonazepam[tiab] OR diazepam[tiab] OR clobazam[tiab] OR cerebyx[tiab] OR prodilantin[tiab] OR fosphenytoin[tiab] OR Sultiam[tiab] OR ospolot[tiab] OR Pregabalin[tiab] OR lyrica[tiab] OR Vigabatrin[tiab] OR sabril[tiab] OR sabrilex[tiab] OR Lacosamide[tiab] OR vimpat[tiab] OR ethosuximide[tiab] OR emeside[tiab] OR suxilep[tiab] OR suksilep[tiab] OR petnidan[tiab] OR pyknolepsinum[tiab] OR zarontin[tiab] OR ethosuccimid[tiab] OR ethylmethylsuccimide[tiab] OR ethymal[tiab] OR eslicarbazepine acetate[tiab] OR aptiom[tiab] OR zebinix[tiab] OR stiripentol[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulatory[tiab] OR immunomodulation*[tiab] OR remacemide[tiab] OR ryridoxine[tiab] OR pyridoxine[tiab] OR pyridoxol[tiab] OR rodex[tiab] OR cortrosyn[tiab] OR cortosyn[tiab] OR ACTH[tiab] OR tetracosactide[tiab] OR tetracosactrin[tiab] OR tetracosapeptide[tiab] OR rufinamide[tiab] OR etigabine[tiab] OR perampanel[tiab] OR thiopentone[tiab] OR thiopentobarbital[tiab] OR penthiobarbital[tiab] OR thiomebumal[tiab] OR nesdonal[tiab] OR pentothal[tiab] OR sodipental[tiab] OR tiobarbital[tiab] OR trapanal[tiab] OR bomathal[tiab] OR thionembutal[tiab] OR disoprofol[tiab] OR 2,6 diisopropylphenol[tiab] OR diprivan[tiab] OR propofol[tiab] OR disoprivan[tiab] OR fresofol[tiab] OR ivofol[tiab] OR recofol[tiab] OR aquafol[tiab])	353371
10	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	1888446
Combined sets		
11	3 AND 10	62997
Study types: randomized controlled trials (filter: based on PubMed Clinical Queries specific/narrow)		
12	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	454390
Limits: Language		
13	Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
14	11 AND 12 AND 13	1799

Cochrane Library via Wiley 17 January (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken antipsykotiska läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3c)		
	Search terms	Items found
Population: Epileps		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2508
2	convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil* next spasm*:ti,ab,kw or epileptic* or epileps* or seizure*:ti (Word variations have been searched)	4868
3	1 OR 2	5515
Intervention: Antipsychotic drugs		
4	MeSH descriptor: [Clozapine] explode all trees	445
5	MeSH descriptor: [Quetiapine Fumarate] explode all trees	376
6	MeSH descriptor: [Aripiprazole] explode all trees	264
7	MeSH descriptor: [Paliperidone Palmitate] explode all trees	93
8	MeSH descriptor: [Risperidone] explode all trees	1045
9	MeSH descriptor: [Chlorpromazine] explode all trees	590
10	MeSH descriptor: [Perphenazine] explode all trees	183
11	MeSH descriptor: [Trifluoperazine] explode all trees	110
12	MeSH descriptor: [Fluphenazine] explode all trees	282
13	MeSH descriptor: [Prochlorperazine] explode all trees	158
14	MeSH descriptor: [Thioridazine] explode all trees	189
15	MeSH descriptor: [Thiothixene] explode all trees	69
16	MeSH descriptor: [Lithium] explode all trees	668
17	MeSH descriptor: [Pimozide] explode all trees	101
18	MeSH descriptor: [Molindone] explode all trees	23
19	MeSH descriptor: [Loxapine] explode all trees	72
20	MeSH descriptor: [Haloperidol] explode all trees	1271
21	MeSH descriptor: [Amitriptyline] explode all trees	1066
22	MeSH descriptor: [Fluoxetine] explode all trees	1255
23	MeSH descriptor: [Chlordiazepoxide] explode all trees	296
24	clozapine or clozapine or clozaril or leponex or asenapine or asepanin or saphris or quetiapine or quetiapine or seroquel or lurasidone or lurasidon or latuda or olanzapine or olanzapine or zolafren or zyprexa or paliperidone or paliperidon or "9-Hydroxy-risperidone" or "9-hydroxyrisperidone" or iloperidone or iloperidon or zomaril or fanapt or cariprazine or cariprazin or aripiprazol or aripiprazole or abilify or brexpiprazole or brexipiprazol or risperidone or risperidon or risperdal or ziprazidone or ziprazidon or geodon or pimavanserin or pimavanserine or nuplazid or chlorpromazine or chlorpromazin or thorazine or aminazine or largactil or chlordelazine or contomin or fenactil or propaphenin or chlorazine or perfenazine or perfenazin or perphenazine or perphenazine or chlorpiprazine or trilafon or trifluoperazine or trifluoperazin or trifluperazine or trifluoroperazine or eskazine or flupazine or terfluzine or triftazin or "apo-trifluoperazine" or apotrifluoperazine or stelazine or flufenazin or flufenazine or flyphenazin or fluphenazine or lyogen or prolixin or prochlorperazine or prochlorperazin or compazine or thioridazine or thioridazin or apothioridazine or meleril or melleril or melleryl or mellaril or melleretten or melzine or thiozine or sonapax or aldazine or rideril or tiotixene or navane or lithium or pimozide or pimozid or antalon or orap or molindone or molidon or moban or loxapine or loxapin or oxilapine or cloxazepine or loxitane or loxapinsuccinate or	16625

Cochrane Library via Wiley 17 January (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken antipsykotiska läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3c)		
	haloperidol or haldol or amitriptylin or amitriptyline or tryptine or amineurin or amitrip or amitriptylinneuraxpharm or amitrol or anapsique or "apo-amitriptyline" or apoamitriptyline or damilen or domical or laroxyl or lentizol or novoprotect or saroten or sarotex or syneudon or triptafen or endep or tryptizol or tryptanol or elavil or fluoxetine or fluoxetin or sarafem or prozac or chlordiazepoxide or chlordiazepoxid or methaminodiazepoxide or librium or chlozepid or elenium:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
25	4-24 (OR)	16667
Combined sets		
26	3 AND 25	73 CDSR/5 DARE/0 Central/ 67 HTA/0

Embase via Elsevier 16 January 2017 Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken antipsykotiska läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3c)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/mj	137,996
2	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	152,765
3	1 OR 2	187,589
Intervention: Antipsychotic drugs		
4	'clozapine'/exp OR 'asenapine'/exp OR 'quetiapine'/exp OR 'lurasidone'/exp OR 'olanzapine'/exp OR 'paliperidone'/exp OR 'iloperidone'/exp OR 'cariprazine'/exp OR 'aripiprazole'/exp OR 'aripiprazole cavoxil'/exp OR 'aripiprazole lauroxil'/exp OR 'brexpiprazole'/exp OR 'risperidone'/exp OR 'ziprasidone'/exp OR 'pimavanserin'/exp OR 'chlorpromazine'/exp OR 'perphenazine'/exp OR 'trifluoperazine'/exp OR 'fluphenazine'/exp OR 'prochlorperazine'/exp OR 'thioridazine'/exp OR 'tiotixene'/exp OR 'lithium'/exp OR 'pimozide'/exp OR 'molindone'/exp OR 'haloperidol'/exp OR 'loxapine'/exp OR 'amitriptyline'/exp OR 'fluoxetine'/exp OR 'chlordiazepoxide'/exp	249,308
5	clozapine:ab,ti OR clozaril:ab,ti OR leponex:ab,ti OR asenapine:ab,ti OR asepanin:ab,ti OR saphris:ab,ti OR quetiapine:ab,ti OR seroquel:ab,ti OR lurasidone:ab,ti OR lurasidon:ab,ti OR latuda:ab,ti OR olanzapine:ab,ti OR zolafren:ab,ti OR zyprexa:ab,ti OR paliperidone:ab,ti OR paliperidon:ab,ti OR '9-hydroxy-risperidone':ab,ti OR '9-hydroxyrisperidone':ab,ti OR iloperidone:ab,ti OR iloperidon:ab,ti OR zomaril:ab,ti OR fanapt:ab,ti OR cariprazine:ab,ti OR cariprazin:ab,ti OR aripiprazol:ab,ti OR aripiprazole:ab,ti OR abilify:ab,ti OR brexpiprazole:ab,ti OR brexipiprazol:ab,ti OR risperidone:ab,ti OR risperidon:ab,ti OR risperdal:ab,ti OR ziprazidone:ab,ti OR ziprazidon:ab,ti OR geodon:ab,ti OR pimavanserin:ab,ti OR pimavanserine:ab,ti	135,444

Embase via Elsevier 16 January 2017 Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken antipsykotiska läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3c)		
	OR nuplazid:ab,ti OR chlorpromazine:ab,ti OR thorazine:ab,ti OR aminazine:ab,ti OR largactil:ab,ti OR chlordelazine:ab,ti OR contomin:ab,ti OR fenactil:ab,ti OR propaphenin:ab,ti OR chlorazine:ab,ti OR perfenazine:ab,ti OR perfenazin:ab,ti OR perphenazine:ab,ti OR chlorpiprazine:ab,ti OR trilafon:ab,ti OR trifluoperazine:ab,ti OR trifluoperazin:ab,ti OR trifluperazine:ab,ti OR trifluoroperazine:ab,ti OR eskazine:ab,ti OR flupazine:ab,ti OR terfluzine:ab,ti OR triftazin:ab,ti OR 'apo-trifluoperazine':ab,ti OR apotrifluoperazine:ab,ti OR stelazine:ab,ti OR flufenazin:ab,ti OR flufenazine:ab,ti OR flyphenazin:ab,ti OR fluphenazine:ab,ti OR lyogen:ab,ti OR prolixin:ab,ti OR prochlorperazine:ab,ti OR prochlorperazin:ab,ti OR compazine:ab,ti OR thioridazine:ab,ti OR thioridazin:ab,ti OR apothioridazine:ab,ti OR 'apo thioridazine':ab,ti OR meleril:ab,ti OR melleril:ab,ti OR melleryl:ab,ti OR mellaril:ab,ti OR melleretten:ab,ti OR melzine:ab,ti OR thiozine:ab,ti OR sonapax:ab,ti OR aldazine:ab,ti OR rideril:ab,ti OR tiotixene:ab,ti OR navane:ab,ti OR lithium:ab,ti OR pimozide:ab,ti OR pimozid:ab,ti OR antalon:ab,ti OR orap:ab,ti OR molindone:ab,ti OR molidon:ab,ti OR moban:ab,ti OR loxapine:ab,ti OR loxapin:ab,ti OR oxilapine:ab,ti OR cloxazepine:ab,ti OR loxitane:ab,ti OR loxapinsuccinate:ab,ti OR haloperidol:ab,ti OR haldol:ab,ti OR amitriptylin:ab,ti OR amitriptyline:ab,ti OR tryptine:ab,ti OR amineurin:ab,ti OR amitrip:ab,ti OR amitriptylinneuraxpharm:ab,ti OR amitrol:ab,ti OR anapsique:ab,ti OR 'apo-amitriptyline':ab,ti OR apoamitriptyline:ab,ti OR damilen:ab,ti OR domical:ab,ti OR laroxyl:ab,ti OR lentizol:ab,ti OR novoprotect:ab,ti OR saroten:ab,ti OR sarotex:ab,ti OR syneudon:ab,ti OR triptafen:ab,ti OR endep:ab,ti OR tryptizol:ab,ti OR tryptanol:ab,ti OR elavil:ab,ti OR fluoxetine:ab,ti OR fluoxetin:ab,ti OR sarafem:ab,ti OR prozac:ab,ti OR chlordiazepoxide:ab,ti OR chlordiazepoxid:ab,ti OR methaminodiazepoxide:ab,ti OR librium:ab,ti OR chlozepid:ab,ti OR elenium:ab,ti	
6	4 OR 5	273,417
Study types: systematic reviews, RCT strategy based on SIGN filter (with modifications)		
7	([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	202,507
8	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'reviews'/exp	194,963
9	(systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab	213,083
10	7 OR 8 OR 9	2,339,420
11	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,500,643
Limits: language, human studies, publication type		
12	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
13	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	
Combined sets		

Embase via Elsevier 16 January 2017 Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken antipsykotiska läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3c)		
14	(3 AND 6 AND 10 AND 12) NOT 13	560
15	(3 AND 6 AND 11 AND 12) NOT 13	311

PubMed via NLM 16 January 2017 Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken antipsykotiska läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3c)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	"Epilepsy"[Mesh]	142096
2	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	177571
3	1 OR 2	203920
Intervention: Antipsychotic drugs		
4	"Clozapine"[Mesh] OR "Asenapine" [Supplementary Concept] OR "Quetiapine Fumarate"[Mesh] OR "Lurasidone Hydrochloride"[Mesh] OR "olanzapine" [Supplementary Concept] OR "Paliperidone Palmitate"[Mesh] OR "iloperidone" [Supplementary Concept] OR "cariprazine" [Supplementary Concept] OR "Aripiprazole"[Mesh] OR "brexpiprazole" [Supplementary Concept] OR "Risperidone"[Mesh]) OR "ziprasidone" [Supplementary Concept] OR "pimavanserin" [Supplementary Concept] OR "Chlorpromazine"[Mesh] OR "Perphenazine"[Mesh] OR "Trifluoperazine"[Mesh] OR "Fluphenazine"[Mesh] OR "Prochlorperazine"[Mesh] OR "Thioridazine"[Mesh] OR "Thiothixene"[Mesh] OR "Lithium"[Mesh] OR "Pimozide"[Mesh] OR "Molindone"[Mesh] OR "Loxapine"[Mesh] OR "Haloperidol"[Mesh] OR "Amitriptyline"[Mesh] OR "Fluoxetine"[Mesh] OR "Chlordiazepoxide"[Mesh]	93297
5	clozapine[tiab] OR clozapine[tiab] OR clozaril[tiab] OR leponex[tiab] OR asenapine[tiab] OR asepanin[tiab] OR saphris[tiab] OR quetiapine[tiab] OR quetiapine[tiab] OR seroquel[tiab] OR lurasidone[tiab] OR lurasidon[tiab] OR latuda[tiab] OR olanzapine[tiab] OR olanzapine[tiab] OR zolafren[tiab] OR zyprexa[tiab] OR paliperidone[tiab] OR paliperidon[tiab] OR 9-Hydroxy-risperidone[tiab] OR 9-hydroxyrisperidone[tiab] OR iloperidone[tiab] OR iloperidon[tiab] OR zomaril[tiab] OR fanapt[tiab] OR cariprazine[tiab] OR cariprazin[tiab] OR aripiprazol[tiab] OR aripiprazole[tiab] OR abilify[tiab] OR brexpiprazole[tiab] OR brexipiprazol[tiab] OR risperidone[tiab] OR risperidon[tiab] OR risperdal[tiab] OR ziprazidone[tiab] OR ziprazidon[tiab] OR geodon[tiab] OR pimavanserin[tiab] OR pimavanserine[tiab] OR nuplazid[tiab] OR chlorpromazine[tiab] OR chlorpromazine[tiab] OR thorazine[tiab] OR aminazine[tiab] OR largactil[tiab] OR chlordelazine[tiab] OR contomin[tiab] OR fenactil[tiab] OR propaphenin[tiab] OR chlorazine[tiab] OR perfenazine[tiab] OR perfenazin[tiab] OR perphenazine[tiab] OR perphenazine[tiab] OR chlorpiprazine[tiab] OR trilafon[tiab] OR trifluoperazine[tiab] OR trifluoperazin[tiab] OR trifluperazine[tiab] OR trifluoroperazine[tiab] OR eskazine[tiab] OR flupazine[tiab] OR terfluzine[tiab] OR triftazin[tiab] OR apo-trifluoperazine[tiab] OR apotrifluoperazine[tiab] OR	113415

PubMed via NLM 16 January 2017 Title: (NR Epilepsi) Personer med diagnosticerad epilepsi och samsjuklighet för vilken antipsykotiska läkemedel är indicerade – Läkemedel sökning 2 (rad B2.3c)		
	stelazine[tiab] OR flufenazin[tiab] OR flufenazine[tiab] OR flyphenazin[tiab] OR fluphenazine[tiab] OR lyogen[tiab] OR prolixin[tiab] OR prochlorperazine[tiab] OR prochlorperazin[tiab] OR compazine[tiab] OR thioridazine[tiab] OR thioridazin[tiab] OR apothioridazine[tiab] OR meleril[tiab] OR melleril[tiab] OR melleryl[tiab] OR mellaril[tiab] OR melleretten[tiab] OR melzine[tiab] OR thiozine[tiab] OR sonapax[tiab] OR aldazine[tiab] OR rideril[tiab] OR tiotixene[tiab] OR navane[tiab] OR lithium[tiab] OR pimozide[tiab] OR pimozid[tiab] OR antalon[tiab] OR orap[tiab] OR molindone[tiab] OR molidon[tiab] OR moban[tiab] OR loxapine[tiab] OR loxapin[tiab] OR oxilapine[tiab] OR cloxazepine[tiab] OR loxitane[tiab] OR loxapinsuccinate[tiab] OR haloperidol[tiab] OR haldol[tiab] OR amitriptylin[tiab] OR amitriptyline[tiab] OR tryptine[tiab] OR amineurin[tiab] OR amitrip[tiab] OR amitriptylinneuraxpharm[tiab] OR amitrol[tiab] OR anapsique[tiab] OR apo-amitriptyline[tiab] OR apoamitriptyline[tiab] OR damilen[tiab] OR domical[tiab] OR laroxyl[tiab] OR lentizol[tiab] OR novoprotect[tiab] OR saroten[tiab] OR sarotex[tiab] OR syneudon[tiab] OR triptafen[tiab] OR endep[tiab] OR tryptizol[tiab] OR tryptanol[tiab] OR elavil[tiab] OR fluoxetine[tiab] OR fluoxetin[tiab] OR sarafem[tiab] OR prozac[tiab] OR chlordiazepoxide[tiab] OR chlordiazepoxid[tiab] OR methaminodiazepoxide[tiab] OR librium[tiab] OR chlozepid[tiab] OR elenium[tiab]	
6	4 OR 5	138340
Study types: systematic reviews (filter: PubMed systematic reviews subset), randomised controlled trials (filter: PubMed clinical queries, therapy, specific/narrow) [1]		
7	systematic[sb]	
8	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	472911
Limits: language, human studies		
9	Filters: Swedish; Norwegian; English; Danish	
10	("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]	4288695
Combined sets		
11	(3 AND 6 AND 7 AND 9) NOT 10	58
12	(3 AND 6 AND 8 AND 9) NOT 10	40

Referenser

1. Alper, K, Schwartz, KA, Kolts, RL, Khan, A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. Biological psychiatry. 2007; 62(4):345-54.
2. Bloechliger, M, Ruegg, S, Jick, SS, Meier, CR, Bodmer, M. Antipsychotic drug use and the risk of seizures: follow-up study with a nested case-control analysis. CNS drugs. 2015; 29(7):591-603.

[1] Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. BMJ 2005;330(7501):1179.

Rad: C23
Tillstånd: Epilepsi, stabil anfallskontroll och väl utprovad läkemedelsbehandling mot epilepsi, med etablerad vårdkontakt, med önskan om utremittering, vuxna
Åtgärd: Utremittering från neurosjukvården, med skriftlig behandlingsplan

Rekommendation

Bör erbjudas	**Kan erbjudas**	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 **6** 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda utremittering från neurosjukvården med skriftlig behandlingsplan till vuxna med epilepsi, stabil anfallskontroll och väl utprovad läkemedelsbehandling samt med etablerad vårdkontakt.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en liten svårighetsgrad. Vid eventuell utremittering kan åtgärden skriftlig behandlingsplan ge stöd till en god kontinuitet i vården. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Kommentar: Personer med epilepsi följs i första hand av en läkare med erfarenhet av eller aktuell kunskap om epilepsi. Åtgärden kan vara aktuell om patienten har en stabil anfallskontroll och har en önskan om utremittering.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet inkluderar vuxna med epilepsi som följs av specialist på neurologisk mottagning. Personerna har en redan etablerad vårdkontakt utanför neurosjukvården, en väl utprovad läkemedelsbehandling mot epilepsin och stabil anfallskontroll. Stabil anfallskontroll innebär anfallsfrihet eller oförändrad anfallssituation under de senaste 5 åren.

Åtgärden innebär en skriftlig behandlingsplan som utfärdas vid remittering av fortsatt behandlingsansvar till läkare vid annan vårdenhet. Det är en grundläggande förutsättning att den skriftliga behandlingsplanen först har diskuterats och godkänts av individen.

Behandlingsplanen innehåller nödvändiga uppgifter för fortsatt uppföljning av individens epilepsi, liksom anledningar för vilka återremittering kan vara aktuella så som utsättningsförsök av behandlingen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en liten svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med epilepsi, stabil anfallskontroll och väl utprovad läkemedelsbehandling mot epilepsi, redan etablerad vårdkontakt utanför neurosjukvården och som önskar bli utremitterade från neurosjukvården, leder en adekvat skriftlig behandlingsplan, jämfört med om de inte får åtgärden, till

- en minskad risk för försämrad anfallssituation till följd av felaktig sänkning eller omotiverad utsättning av antiepileptiska läkemedel (konsensus)
- en minskad risk för CNS-toxiska effekter till följd av onödig förlängning eller överdosering av antiepileptiska läkemedel eller interaktionsproblematik mellan läkemedel (konsensus)
- en minskad risk för fördröjning av en motiverad återremittering till specialistsjukvård (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: Utremittering av personer med epilepsi, med stöd av en adekvat skriftlig behandlingsplan leder till en minskad risk för försämrad anfallssituation till följd av felaktig sänkning eller omotiverad utsättning av antiepileptiska läkemedel, jämfört med utan skriftlig behandlingsplan.

Konsensus uppnåddes eftersom 86,5 procent av 89 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: Utremittering av personer med epilepsi, med stöd av en adekvat skriftlig behandlingsplan leder till en minskad risk för CNS-toxiska effekter till följd av onödig förlängning eller överdosering av antiepileptiska läkemedel eller interaktionsproblematik mellan läkemedel, jämfört med utan skriftlig behandlingsplan.

Konsensus uppnåddes eftersom 81 procent av 84 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: Utremittering av personer med epilepsi, med stöd av en adekvat skriftlig behandlingsplan leder till en minskad risk för fördröjning av en motiverad återremittering till specialistsjukvård, jämfört med utan skriftlig behandlingsplan.

Konsensus uppnåddes eftersom 81,4 procent av 86 svarande instämde i påståendet.

Kommentar: Tillståndet är personer med stabil anfallskontroll med väl utprovad läkemedelsbehandling mot epilepsi, som redan har en etablerad vårdkontakt utanför specialistvården och som önskar bli utremitterade från specialistvården.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-23
Ämne: NR Epilepsi
Barn, ungdomar och vuxna med epilepsi – Utremittering från specialistvården med skriftlig behandlingsplan (rad CC7.1)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy"[Majr]	110791
2	FT	epileps*[ti] OR epileptic seizure*[tiab]	54372
3		1. OR 2.	118430
4	MeSH	("Outpatient Clinics, Hospital"[Mesh:NoExp] OR "Transitional Care"[Mesh] OR "Primary Health Care"[Mesh:NoExp]) AND "Patient Care Planning"[Mesh:NoExp]	641
5	FT	patient care plan*[tiab] OR treatment plan*[tiab] OR therapeutic management plan*[tiab] OR follow up[tiab] OR followup[tiab] OR referral*[tiab] OR seizure control[tiab] OR seizure free*[tiab]	880857
6		4. OR 5.	881401
7		3. AND 6.	11623
8	FT	patient care plan*[tiab] OR treatment plan*[tiab] OR therapeutic management plan*[tiab]	43043
9		8. OR 4.	43649
10		3. AND 9.	96
11		10. AND Filters: Danish; English; Norwegian; Swedish	86

Rad: C24

Tillstånd: Barn, ungdomar och vuxna som vårdas inom intensivvård på grund av epileptiska anfall eller status epilepticus

Åtgärd: Behandling med ledning av kontinuerlig EEG-registrering

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda behandling med ledning av kontinuerlig EEG-registrering till barn, ungdomar och vuxna som vårdas inom intensivvård på grund av epileptiska anfall eller status epilepticus.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden kan leda till bättre neurologiskt utfall. Åtgärden kan också minska risken för under- och överbehandling på grund av säkrare detektion av status epilepticus och elektrografiska anfall. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Kommentar: Det är nödvändigt med en kvalificerad tolkning av den kontinuerliga EEG-registreringen.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Status epilepticus är ett tillstånd med långvariga eller upprepade epileptiska anfall som kan innebära en risk för negativa långtidseffekter och i vissa fall död. Prognosen är mycket varierande och beror på typen av epileptiska anfall, orsaker och utlösande faktorer till status epilepticus, patientens ålder, eventuell samsjuklighet och i vissa fall tid till insatt behandling.

Konvulsivt eller tonisk-kloniskt status epilepticus är ett akut tillstånd som obehandlat snabbt kan leda till andningssvikt, kardiovaskulär instabilitet, muskelsönderfall och multiorgansvikt. Behandlingen inleds enligt fasta behandlingsprotokoll med bensodiazepiner och en laddningsdos av ett intravenöst epilepsiläkemedel. Om kliniska anfallssymtom fortsätter även efter detta ger man sederande anestesiläkemedel, vilket som regel förutsätter intubation och vård på intensivvårdsavdelning. Elektrografisk anfallsaktivitet, påvisad genom EEG, eller elektrografiskt status epilepticus kan fortgå om kliniska anfallssymtom saknas hos patienter med fortsatt medvetandesänkning.

Hos intensivvårdade patienter med oförklarad medvetandesänkning påvisar EEG ibland icke-konvulsivt status epilepticus, det vill säga elektrografisk

anfallsaktivitet eller elektrografiskt status epilepticus utan tydliga kliniska anfallssymtom. Tillståndet behandlas vanligen med en kombination av epilepsiläkemedel och sederande anestesiläkemedel.

Elektrografisk anfallsaktivitet och status epilepticus inom intensivvård är förknippade med ökad morbiditet och mortalitet, men det är osäkert om det är en direkt effekt av anfallsaktiviteten eller om denna är en markör för ett svårare bakomliggande tillstånd. Behandling med anestesiläkemedel är oftast nödvändigt för att uppnå anfallsfrihet, men är associerat med förlängd vårdtid och ökad mortalitet. Även här utgör svårare bakomliggande tillstånd en förväxlingsfaktor, då dessa troligen oftare orsakar svårbehandlat status epilepticus. Det saknas i dag säkert vetenskapligt underlag för behandlingsmål vid status epilepticus inom intensivvård. Expertrekommendationer anger att behandlingen bör inriktas på att uppnå klinisk och elektrografisk anfallsfrihet så långt det är möjligt med hänsynstagande till patientens allmäntillstånd och eventuell samsjuklighet. [1, 2]

EEG är således nödvändigt för diagnos av epileptiska anfall och status epilepticus inom intensivvård. EEG bidrar också till att styra behandlingens intensitet genom att verifiera anfallsfrihet och möjliggöra kontroll av sövningsdjupet vid anestesibehandling. Det är viktigt att notera att EEG-bilden vid icke-konvulsivt status epilepticus inte är helt entydig och att betydande variationer i bedömningen förekommer. [3-5]

Akut-EEG genomförs under en kortare tid (< 60 minuter, vanligen 10–30 minuter) och kan upprepas med vissa intervaller, till exempel dagligen. Kontinuerlig EEG-registrering medger däremot informationsinsamling under en längre sammanhängande period.

Utförandet av kontinuerlig EEG-registrering varierar. Samma elektrodmontage som är standard för akut-EEG kan användas, men även reducerade montage med färre EEG-elektroder. EEG-registreringen tolkas manuellt vid fasta tidpunkter på dygnet, ofta två gånger per dygn, och vid behov. Därutöver finns automatiserade former av registrering och tolkning, så kallad trendanalys, som kan underlätta detektion av anfall och övervakning av sövningsdjup. Reducerade montage och trendanalys kan underlätta användningen under jourtid. Vanligen används trendanalys som ett komplement till manuell granskning, då framför allt specificiteten vid anfallsbedömning är sämre än vid manuell granskning. EEG-registreringen kan även kompletteras med video för att kunna bedöma relationen mellan eventuella kliniska symtom och EEG-fynd.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer som vårdas inom intensivvård på grund av epileptiska anfall eller status epilepticus bidrar behandling med ledning av kontinuerligt EEG, jämfört med behandling utan ledning av kontinuerligt EEG, till:

- bättre neurologiskt utfall (beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande; konsensus uppnåddes och 93,1 procent av 72 svarande instämde i påståendet)

- minskad risk för över- eller underbehandling på grund av säkrare detektion av status epilepticus och elektrografiska anfall (beprövad erfarenhet enligt ett systematiskt konsensusförfarande; konsensus uppnåddes och 99,1 procent av 107 svarande instämde i påståendet)

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden kan medföra hudreaktioner av långvarig elektrodplacering. I övrigt innebär åtgärden inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Två systematiska översiktsartiklar som behandlade den aktuella frågeställningen lästes i fulltext men exkluderades då författarna inte identifierade någon relevant kontrollerad studie. [6, 7]

En retrospektiv, kontrollerad studie jämför tre grupper av intensivvårdspatienter: 34 stycken som enbart genomgick akut-EEG med video, 83 stycken som genomgick akut-EEG följt av kontinuerlig EEG-registrering och 13 stycken som direkt genomgick kontinuerlig EEG-registrering [8]. Denna studie exkluderades då grupperna inte är jämförbara; de två första grupperna vårdades på grund av oklar medvetandepåverkan och den sista gruppen vårdades på grund av tidigare epileptiska anfall. I den sistnämnda gruppen hade 4 av13 kliniska eller elektrografiska anfall under registreringens första 30 minuter. För 1 av 13 detekterades anfall efter 30 minuter, vilka således inte hade påvisats under ett akut-EEG. Författarna bedömde att behandlingen i 4 av 13 fall påverkades av resultatet av kontinuerlig EEG-registrering. Det saknas information om neurologiska utfallsmått.

En annan retrospektiv, kontrollerad studie jämför två historiska grupper av intensivvårdspatienter före respektive efter introduktion av kontinuerlig EEG-registrering [9]. Studien exkluderades då det rör sig om heterogena grupper där endast vissa patienter vårdades på grund av epileptiska anfall eller status epilepticus. Introduktion av kontinuerlig EEG-registrering ökade andelen patienter med påvisat icke-konvulsivt status epilepticus från 0,135 till 0,197. Samtidigt ökade andelen intensivvårdspatienter som genomgick EEG från 0,204 till 0,365. Författarna antar därför att ökad diagnostik av status epilepticus delvis kan förklaras med ökad medvetenhet om tillståndet i kombination med ökad tillgång till EEG.

En tredje retrospektiv studie redovisar 24 patienter som genomgått kontinuerlig EEG-registrering[10]. Studien exkluderades eftersom studiepopulationen är heterogen och kontrollgrupp saknas. Författarna bedömer att kontinuerlig EEG-registrering gav underlag för behandlingsjusteringar i 18 av 24 fall med tidigare kliniska eller elektrografiska anfall, varav undersökningen i 2 av18 fall medgav diagnos och behandling av epileptiska anfall som inte påvisats under tidigare akut-EEG. Det saknas information om neurologiska utfallsmått.

En pågående studie jämför neurologiskt utfall vid behandling med ledning av kontinuerlig EEG-registrering respektive akut-EEG hos intensivvårdade

patienter med sänkt medvetandegrad [11]. Denna studie exkluderar dock patienter som vårdas på grund av status epilepticus och epileptiska anfall, eftersom deltagande centrum bedömer att kontinuerlig EEG-registrering ingår i rutinsjukvård för denna grupp. Den publicerade artikeln diskuterar brister i tillgänglig evidens men omfattar inte någon systematisk översikt.

Flera internationella konsensusdokument behandlar den aktuella frågeställningen. Kontinuerlig EEG-registrering rekommenderas för att utesluta pågående anfallsaktivitet efter konvulsivt status epilepticus och för att styra intensivvårdsbehandling av status epilepticus enligt riktlinjer som har utfärdats av arbetsgrupper inom Neurocritical Care Society (NCS) [1], European Society of Intensive Care medicine (ESICM) [6] och American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) [12]. ACNS rekommenderar vidare att kontinuerlig EEG-registrering kombineras med videoregistrering av kliniska symtom och tolkas minst två gånger per dygn [13].

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För personer som vårdas inom intensivvård på grund av epileptiska anfall eller status epilepticus bidrar behandling med ledning av kontinuerligt EEG, jämfört med behandling utan ledning av kontinuerligt EEG, till bättre neurologiskt utfall.

Konsensus uppnåddes och 93,1 procent av 72 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För personer som vårdas inom intensivvård på grund av epileptiska anfall eller status epilepticus bidrar behandling med ledning av kontinuerligt EEG, jämfört med behandling utan ledning av kontinuerligt EEG, till minskad risk för över- eller underbehandling på grund av säkrare detektion av status epilepticus och elektrografiska anfall.

Konsensus uppnåddes och 99,1 procent av 107 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2018-06-05
Ämne: Behandling med ledning av kontinuerlig EEG-registrering

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	Seizures[Mesh]	57 999

2.	FT	status epilepticus[tiab] OR seizure*[tiab]	112 299
3.		1 OR 2	132 528
4.	MeSH	Electroencephalography[Mesh]	142589
5.	FT	EEG[tiab] OR cEEG[tiab] OR c-eeg[tiab] OR electroencephalogram*[tiab] OR electrographic monitoring[tiab] OR CCEEG[tiab]	76 833
6.		4 OR 5	161 660
7.	MeSH	Critical Care[Mesh] OR Intensive Care Units[Mesh]	114 103
8.	FT	critical care[tiab] OR intensive care[tiab] OR therapeutic coma[tiab] OR ICU[tiab]	156 017
9.		7 OR 8	197 646
10.		3 AND 6 AND 9	841
11.		10 AND Filters activated: Publication date from 2008/01/01	564
12.		Filters activated: Systematic Reviews, Danish, English, Norwegian, Swedish.	28
13.		11 NOT 12	536

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
NoExp = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för:
- systematiska översikter (systematic[sb])
- alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2018-06-05
Ämne: Behandling med ledning av kontinuerlig EEG-registrering

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	927
2.	FT/TI, AB, KW	"status epilepticus" or seizure*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5 982
3.		1 OR 2	5 983
4.	MeSH	MeSH descriptor: [Electroencephalography] explode all trees	4 694
5.	FT/TI, AB, KW	EEG or cEEG or "c-eeg" or electroencephalogram* or "electrographic monitoring" or CCEEG:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5 767
6.		4 OR 5	8 110
7.	MeSH	MeSH descriptor: [Critical Care] explode all trees	2 245
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Intensive Care Units] explode all trees	3 621
9.	FT/TI, AB, KW	"critical care" or "intensive care" or "therapeutic coma" or ICU:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20 522
10.		7 OR 8 OR 9	20 781

11.	3 AND 6 AND 10	41
12.	11 Filer: Publication Year from 2008	40: Central: **40**

*)
MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)
Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
This term only = Endast den termen söks, de mer specifika, underordnade termerna utesluts
Qualifier = aspekt av ämnet
FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords
**)
De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Referenser

1. Brophy, GM, Bell, R, Claassen, J, Alldredge, B, Bleck, TP, Glauser, T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocritical care. 2012; 17(1):3-23.
2. Meierkord, H, Boon, P, Engelsen, B, Gocke, K, Shorvon, S, Tinuper, P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. European journal of neurology. 2010; 17(3):348-55.
3. Halford, JJ, Shiau, D, Desrochers, JA, Kolls, BJ, Dean, BC, Waters, CG, et al. Inter-rater agreement on identification of electrographic seizures and periodic discharges in ICU EEG recordings. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2015; 126(9):1661-9.
4. Swisher, CB, White, CR, Mace, BE, Dombrowski, KE, Husain, AM, Kolls, BJ, et al. Diagnostic Accuracy of Electrographic Seizure Detection by Neurophysiologists and Non-Neurophysiologists in the Adult ICU Using a Panel of Quantitative EEG Trends. Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society. 2015; 32(4):324-30.
5. Tu, B, Young, GB, Kokoszka, A, Rodriguez-Ruiz, A, Varma, J, Eerikainen, LM, et al. Diagnostic accuracy between readers for identifying electrographic seizures in critically ill adults. Epilepsia open. 2017; 2(1):67-75.
6. Claassen, J, Taccone, FS, Horn, P, Holtkamp, M, Stocchetti, N, Oddo, M. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. Intensive care medicine. 2013; 39(8):1337-51.
7. Claassen, J, Vespa, P. Electrophysiologic monitoring in acute brain injury. Neurocritical care. 2014; 21 Suppl 2:S129-47.
8. Khan, OI, Azevedo, CJ, Hartshorn, AL, Montanye, JT, Gonzalez, JC, Natola, MA, et al. A comparison of continuous video-EEG monitoring and 30-minute EEG in an ICU. Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape. 2014; 16(4):439-48.
9. Sutter, R, Fuhr, P, Grize, L, Marsch, S, Ruegg, S. Continuous video-EEG monitoring increases detection rate of nonconvulsive status epilepticus in the ICU. Epilepsia. 2011; 52(3):453-7.
10. Vulliemoz, S, Perrig, S, Pellise, D, Vargas, MI, Gasche, Y, Ives, JR, et al. Imaging compatible electrodes for continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. Journal of clinical neurophysiology

: official publication of the American Electroencephalographic Society. 2009; 26(4):236-43.
11. Rossetti, AO, Schindler, K, Alvarez, V, Sutter, R, Novy, J, Oddo, M, et al. Does Continuous Video-EEG in Patients With Altered Consciousness Improve Patient Outcome? Current Evidence and Randomized Controlled Trial Design. Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society. 2018.
12. Herman, ST, Abend, NS, Bleck, TP, Chapman, KE, Drislane, FW, Emerson, RG, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society. 2015; 32(2):87-95.
13. Herman, ST, Abend, NS, Bleck, TP, Chapman, KE, Drislane, FW, Emerson, RG, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part II: personnel, technical specifications, and clinical practice. Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society. 2015; 32(2):96-108.

Farmakologiskt terapiresistent epilepsi

Rad: D01a
Tillstånd: Oklara anfall eller svårklassificerade epileptiska anfall, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Långtidsregistrering med video-EEG

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 **2** 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda långtidsregistrering med video-EEG till barn, ungdomar och vuxna med oklara eller svårklassificerade epileptiska anfall.

Motivering till rekommendation
Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden kan öka förutsättningen att ställa rätt diagnos och klargöra vilken typ av epileptiskt anfall som individen har jämfört med långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.
Kommentar: Åtgärden är en viktig del av den avancerade utredningen.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet inkluderar personer med misstänkt epilepsi vars anfall är så svårdefinierade att diagnos inte har kunnat fastställas. Tillståndet inkluderar även personer med känd epilepsi men där typen av anfall behöver kartläggas ytterligare för att behandlingen ska kunna optimeras.

Vid en utredning av oklara anfall eller svårklassificerade epileptiska anfall är EEG (elektroencefalografi) en viktig undersökning. EEG registrerar hjärnbarkens elektriska aktivitet med hjälp av elektrodplattor som klistrats på huvudet. Vid undersökningen letar man efter epileptiska urladdningar som vid ett epilepsianfall blir regelbundna och repetitiva. Epileptiska urladdningar och epilepsianfall ses inte alltid vid en rutinundersökning (en timme) även om personen har epilepsi. Man kan alltså inte utesluta epilepsi vid en normal EEG-registrering.

Vid en långtidsregistrering ökar man tiden för EEG-registreringen, vilket ökar möjligheten att registrera anfallsepisoder (iktal aktivitet) såväl som aktivitet mellan anfallen (interiktal aktivitet). Vid diagnostisering av epilepsi vid

oklara anfall eller svårklassificerade anfall krävs oftast en iktal EEG-registrering.

Det finns två metoder för långtidsregistrering och båda metoderna innebär registreringar under, oftast, flera dagar. Vid en långtidsregistrering med video-EEG är individen inneliggande på avdelning och registreringen görs dygnet runt, med videoövervakning. Information från videoregistreringen kan ensamt bidra till korrekt diagnos. Observation av och interaktion med patienten i relation till anfall under vårdtiden på avdelningen ger ytterligare viktig information och ökar kvaliteten på utredningen. Vid långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG sker en dygnet runt-registrering med en bärbar utrustning i hemmet, i skolan, på daghemmet eller på arbetet, utan videoövervakning.

Långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG innebär en risk för störningar på grund av rörelser eller kontaktfel som inte kan åtgärdas omedelbart. Vid ambulatoriskt EEG används dessutom färre antal elektroder, vilket kan försämra möjligheten att tolka resultaten.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn, ungdomar och vuxna med oklara anfall eller svårklassificerade epileptiska anfall leder långtidsregistrering med video-EEG, jämfört med långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG, till

- en ökad förutsättning för att klargöra om diagnosen epilepsi kan sättas eller inte (konsensus)
- en ökad förutsättning för att klargöra vilken typ av epileptiskt anfall som individen har (konsensus).

Ambulatorisk EEG saknar videoupptagning vilket innebär att analysen av individens eventuella anfall under registreringen får inskränkas till själva EEG-signalanalysen. En video-EEG-registrering ger i tillägg möjlighet att analysera även patientens kliniska symptom i samband med anfall, den så kallade anfallssemiologin vilket kan ge ytterligare information om anfallstyp och om tänkbar lokalisation av anfallsgenererande fokus vid fokala anfall.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Lokal hudirritation kan uppkomma vid elektroderna.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av långtidsregistrering med video-EEG, jämfört med långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG, hos personer med oklara eller svårklassificerade epileptiska anfall.

För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

I granskningen ingår en kontrollerad studie [1]. Slutsatserna baseras på 45 personer med oklara eller svårklassificerade anfall. Indextestet var ambulatoriskt EEG i sjukhusmiljö och referenstestet var långtidsregistrering med video-EEG i sjukhusmiljö. Studien beskriver inte huruvida indextest och referenstest har bedömts oberoende av varandra. Studien beskriver inga biverkningar eller oönskade effekter.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: Hos personer med oklara eller svårklassificerade epileptiska anfall leder långtidsregistrering med video-EEG, jämfört med långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG, till ökad förutsättning för att klargöra om diagnosen epilepsi kan sättas eller inte.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,6 procent av 85 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: Hos personer med oklara eller svårklassificerade epileptiska anfall leder långtidsregistrering med video-EEG, jämfört med långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG, till ökad förutsättning för att klargöra vilken typ av epileptiskt anfall som individen har.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,6 procent av 86 svarande instämde i påståendet.

Kommentar: Långtidsregistrering med video-EEG och långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG förutsätts användas under motsvarande tidsrymd.

Hälsoekonomisk bedömning

SBU:s (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) kostnadsanalys visar att merkostnaden för långtidsregistrering med video-EEG i fem dagar jämfört med ambulatorisk EEG i tre dagar är 22 000–57 000 kronor beroende på klinik. Om valet står mellan att genomföra ett video-EEG eller ett ambulatorisk EEG så är det kostnadsbesparande att inleda med ambulatorisk EEG om andelen patienter för vilka man därefter vill följa upp med ett video-EEG inte överstiger 59–89 procent (andelen beroende på klinik). Räknar man med kostnaden för patientens och eventuell vårdnadshavares tid och transport ökar denna andel något.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 11 November 2016 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: Epilepsi – långtidsregistrering (rad C1.1a, C1.1b)** **Search terms**	**Items found**
Population: Epilepsy	

Cochrane Library via Wiley 11 November 2016 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: Epilepsi – långtidsregistrering (rad C1.1a, C1.1b)** **Search terms**		**Items found**
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	301
2	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus":ti,ab,kw	7054
3	1 OR 2	7056
Index test: Long term registration EEG		
4	MeSH descriptor: [Ambulatory Care] this term only	3228
5	MeSH descriptor: [Monitoring, Ambulatory] this term only	505
6	MeSH descriptor: [Neurophysiological Monitoring] this term only	6
7	MeSH descriptor: [Telemetry] explode all trees	263
8	MeSH descriptor: [Video Recording] explode all trees	2104
9	"long term" or prolonged or continuous or ambulatory or ambulation or outpatient or video:ti and monitor* or registrat* or EEG or electroencephalogra*:ti	681
10	4 -9 (OR)	6649
Combined sets		
11	3 AND 10	CDSR/0 DARE/1 Central/63 HTA/4

Embase via Elsevier 11 November 2016 **Title: Epilepsi – långtidsregistrering (rad C1.1a, C1.1b)** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/dm_di	23,228
2	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	129,270
3	1 OR 2	136,601
Index test: Long term registration EEG		
4	'ambulatory monitoring'/exp	10,244
5	'ambulatory care'/exp	42,939
6	'neurophysiological monitoring'/exp	488
7	'videorecording'/exp	57,308
8	'telemetry'/de	15,249
9	'long term':ti OR prolonged:ti OR continuous:ti OR ambulatory:ti OR ambulation:ti OR outpatient:ti OR video:ti AND (monitor*:ti OR registrat*:ti OR eeg:ti OR electroencephalogra*:ti)	7,992
10	4-9 (OR)	119,936
Limits: language, humans, diagnostic studies		
11	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
12	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,096,523
13	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [in process]/lim OR [erratum]/lim)	
14	'sensitivity and specificity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'diagnostic error'/exp	419,278

Embase via Elsevier 11 November 2016 **Title: Epilepsi – långtidsregistrering (rad C1.1a, C1.1b)** **Search terms**		**Items found**
15	diagnosing:ti,ab OR 'diagnostic yield':ti,ab OR 'diagnostic utility':ti,ab OR detect*:ti,ab OR accuracy*:ti,ab OR interreader:ti,ab OR diagnostic:ti,ab OR sensitivity:ti,ab OR specificity:ti,ab OR predictive:ti,ab OR ppv:ti,ab OR npv:ti,ab OR 'likelihood ratio*':ti,ab OR true:ti,ab OR false:ti,ab OR yield:ti,ab OR identify*:ti,ab OR identificat*:ti,ab	5,494, 493
16	14 OR 15	5,601,014
Combined sets		
17	(3 AND 10 AND 11 AND 13 AND 16) NOT 13	601

Medline via OvidSP 11 November 2016 **Title: Epilepsi – långtidsregistrering (rad C1.1a, C1.1b)** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
1	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	23726
2	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or ("tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	99144
3	1 OR 2	106196
Index test: Long term registration EEG		
4	Monitoring, Ambulatory/	7395
5	Ambulatory Care/	41303
6	Neurophysiological Monitoring/	198
7	exp Video Recording/	37568
8	exp Telemetry/	11721
9	(("long term" or prolonged or continuous or ambulatory or ambulation or outpatient or video) and (monitor* or registrat* or EEG or electroencephalogra*)).ti.	6224
10	4 -9 (OR)	101521
Study types: systematic reviews, meta analysis		
11	(meta analysis or systematic reviews)	
Limits: language, humans, diagnostic studies		
12	danish or english or norwegian or Swedish	
13	((exp Animals/) OR (mouse or mice or rat or rats).ab,ti.) NOT exp Humans/	4801843
14	exp False Negative Reactions/	17466
15	exp "Sensitivity and Specificity"/ or exp False Positive Reactions/	546604
16	(diagnosing or "diagnostic yield" or "diagnostic utility" or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identificat*).ab,ti.	4878354
17	14 OR 15 OR 16	5062220
Combined sets		
18	(3 AND 10 AND 11 AND 12 AND 17) NOT 13	14
19	(3 AND 10 AND 12 AND 17) NOT 13	844

Referenser

1. Nousiainen, U, Suomalainen, T, Mervaala, E. Clinical benefits of scalp EEG studies in intractable seizure disorders. Acta neurologica Scandinavica. 1992; 85(3):181-6.

Rad: D01b
Tillstånd: Oklara anfall eller svårklassificerade epileptiska anfall, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	**Kan erbjudas i undantagsfall**	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	**8** 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall erbjuda långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG till barn, ungdomar och vuxna med oklara eller svårklassificerade epileptiska anfall.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden ger sämre förutsättningar att ställa rätt diagnos och klargöra vilken typ av epileptiskt anfall som individen har jämfört med långtidsregistrering med video-EEG. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.
Kommentar: För vissa patienter är åtgärden enklarare att genomföra men praktiska fördelar måste då vägas mot en sämre kvalitet.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Tillståndet inkluderar personer med misstänkt epilepsi vars anfall är så svårdefinierade att diagnosen epilepsi inte har kunnat fastställas. Tillståndet inkluderar även personer med känd epilepsi men där typen av anfall behöver kartläggas ytterligare för att behandlingen ska kunna optimeras.

Vid en utredning av oklara anfall eller svårklassificerade epileptiska anfall är EEG (elektroencefalografi) en viktig undersökning. EEG registrerar hjärnbarkens elektriska aktivitet med hjälp av elektrodplattor som klistrats på huvudet. Vid undersökningen letar man efter epileptiska urladdningar som vid ett epilepsianfall blir regelbundna och repetitiva. Epileptiska urladdningar och epilepsianfall ses inte alltid vid en rutinundersökning (en timme) även om personen har epilepsi. Man kan alltså inte utesluta epilepsi vid en normal EEG-registrering.

Vid en långtidsregistrering ökar man tiden för EEG-registreringen, vilket ökar möjligheten att registrera anfallsepisoder (iktal aktivitet) såväl som aktivitet mellan anfallen (interiktal aktivitet). Vid diagnostisering av epilepsi vid oklara anfall eller svårklassificerade anfall krävs oftast en iktal EEG-registrering.

Det finns två metoder för långtidsregistrering och båda metoderna innebär registreringar under, oftast, flera dagar. Vid långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG sker en dygnet runt-registrering med en bärbar utrustning i hemmet, i skolan, på daghemmet eller på arbetet, utan videoövervakning.

Långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG innebär en risk för störningar på grund av rörelser eller kontaktfel som inte kan åtgärdas omedelbart. Vid ambulatoriskt EEG används dessutom färre antal elektroder, vilket kan försämra möjligheten att tolka resultaten.

Vid en långtidsregistrering med video-EEG är individen inneliggande på avdelning och registreringen görs dygnet runt, med videoövervakning. Information från videoregistreringen kan ensamt bidra till korrekt diagnos. Observation av och interaktion med patienten i relation till anfall under vårdtiden på avdelningen ger ytterligare viktig information och ökar kvaliteten på utredningen.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn, ungdomar och vuxna med oklara anfall eller svårklassificerade epileptiska anfall leder långtidsregistrering med video-EEG, jämfört med långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG, till

- en ökad förutsättning för att klargöra om diagnosen epilepsi kan sättas eller inte (konsensus)
- en ökad förutsättning för att klargöra vilken typ av epileptiskt anfall som individen har (konsensus).

Ambulatorisk EEG saknar videoupptagning vilket innebär att analysen av individens eventuella anfall under registreringen får inskränkas till själva EEG-signalanalysen. En video-EEG-registrering ger i tillägg möjlighet att analysera även patientens kliniska symptom i samband med anfall, den så kallade anfallssemiologin vilket kan ge ytterligare information om anfallstyp och om tänkbar lokalisation av anfallsgenererande fokus vid fokala anfall.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Lokal hudirritation kan uppkomma vid elektroderna.

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av långtidsregistrering med video-EEG, jämfört med långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG, hos personer med oklara eller svårklassificerade epileptiska anfall.

För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

I granskningen ingår en kontrollerad studie [1]. Slutsatserna baseras på 45 personer med oklara eller svårklassificerade anfall. Indextestet var ambulatoriskt EEG i sjukhusmiljö och referenstestet var långtidsregistrering med video-EEG i sjukhusmiljö. Studien beskriver inte huruvida indextest och referenstest har bedömts oberoende av varandra. Studien beskriver inga biverkningar eller oönskade effekter.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: Hos personer med oklara eller svårklassificerade epileptiska anfall leder långtidsregistrering med video-EEG, jämfört med långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG, till ökad förutsättning för att klargöra om diagnosen epilepsi kan sättas eller inte.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,6 procent av 85 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: Hos personer med oklara eller svårklassificerade epileptiska anfall leder långtidsregistrering med video-EEG, jämfört med långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG, till ökad förutsättning för att klargöra vilken typ av epileptiskt anfall som individen har.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,6 procent av 86 svarande instämde i påståendet.

Kommentar: Långtidsregistrering med video-EEG och långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG förutsätts användas under motsvarande tidsrymd.

Hälsoekonomisk bedömning

SBU:s (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) kostnadsanalys visar att merkostnaden för långtidsregistrering med video-EEG i fem dagar jämfört med ambulatorisk EEG i tre dagar är 22 000–57 000 kronor beroende på klinik. Om valet står mellan att genomföra ett video-EEG eller ett ambulatorisk EEG så är det kostnadsbesparande att inleda med ambulatorisk EEG om andelen patienter för vilka man därefter vill följa upp med ett video-EEG inte överstiger 59–89 procent (andelen beroende på klinik). Räknar man med kostnaden för patientens och eventuell vårdnadshavares tid och transport ökar denna andel något.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 11 November 2016 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: Epilepsi – långtidsregistrering (rad C1.1a, C1.1b)** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	301
2	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus":ti,ab,kw	7054
3	1 OR 2	7056
Index test: Long term registration EEG		
4	MeSH descriptor: [Ambulatory Care] this term only	3228
5	MeSH descriptor: [Monitoring, Ambulatory] this term only	505

Cochrane Library via Wiley 11 November 2016 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) **Title: Epilepsi – långtidsregistrering (rad C1.1a, C1.1b)** **Search terms**		**Items found**
6	MeSH descriptor: [Neurophysiological Monitoring] this term only	6
7	MeSH descriptor: [Telemetry] explode all trees	263
8	MeSH descriptor: [Video Recording] explode all trees	2104
9	"long term" or prolonged or continuous or ambulatory or ambulation or outpatient or video:ti and monitor* or registrat* or EEG or electroencephalogra*:ti	681
10	4 -9 (OR)	6649
Combined sets		
11	3 AND 10	CDSR/0 DARE/1 Central/63 HTA/4

Embase via Elsevier 11 November 2016 **Title: Epilepsi – långtidsregistrering (rad C1.1a, C1.1b)** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/dm_di	23,228
2	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	129,270
3	1 OR 2	136,601
Index test: Long term registration EEG		
4	'ambulatory monitoring'/exp	10,244
5	'ambulatory care'/exp	42,939
6	'neurophysiological monitoring'/exp	488
7	'videorecording'/exp	57,308
8	'telemetry'/de	15,249
9	'long term':ti OR prolonged:ti OR continuous:ti OR ambulatory:ti OR ambulation:ti OR outpatient:ti OR video:ti AND (monitor*:ti OR registrat*:ti OR eeg:ti OR electroencephalogra*:ti)	7,992
10	4-9 (OR)	119,936
Limits: language, humans, diagnostic studies		
11	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
12	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,096,523
13	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [in process]/lim OR [erratum]/lim)	
14	'sensitivity and specificity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'diagnostic error'/exp	419,278
15	diagnosing:ti,ab OR 'diagnostic yield':ti,ab OR 'diagnostic utility':ti,ab OR detect*:ti,ab OR accuracy*:ti,ab OR interreader:ti,ab OR diagnostic:ti,ab OR sensitivity:ti,ab OR specificity:ti,ab OR predictive:ti,ab OR ppv:ti,ab OR npv:ti,ab OR 'likelihood ratio*':ti,ab OR true:ti,ab OR false:ti,ab OR yield:ti,ab OR identify*:ti,ab OR identificat*:ti,ab	5,494, 493
16	14 OR 15	5,601,014
Combined sets		
17	(3 AND 10 AND 11 AND 13 AND 16) NOT 13	601

Medline via OvidSP 11 November 2016 **Title: Epilepsi – långtidsregistrering (rad C1.1a, C1.1b)** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
1	exp Epilepsy/di [Diagnosis]	23726
2	(epileptic* or epileps* or seizure*).ti. or ("tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or "infantile spasm*").ab,ti.	99144
3	1 OR 2	106196
Index test: Long term registration EEG		
4	Monitoring, Ambulatory/	7395
5	Ambulatory Care/	41303
6	Neurophysiological Monitoring/	198
7	exp Video Recording/	37568
8	exp Telemetry/	11721
9	(("long term" or prolonged or continuous or ambulatory or ambulation or outpatient or video) and (monitor* or registrat* or EEG or electroencephalogra*)).ti.	6224
10	4 -9 (OR)	101521
Study types: systematic reviews, meta analysis		
11	(meta analysis or systematic reviews)	
Limits: language, humans, diagnostic studies		
12	danish or english or norwegian or Swedish	
13	((exp Animals/) OR (mouse or mice or rat or rats).ab,ti.) NOT exp Humans/	4801843
14	exp False Negative Reactions/	17466
15	exp "Sensitivity and Specificity"/ or exp False Positive Reactions/	546604
16	(diagnosing or "diagnostic yield" or "diagnostic utility" or detect* or accuracy* or interreader or diagnostic or sensitivity or specificity or predictive or PPV or NPV or "likelihood ratio*" or true or false or yield or identify* or identificat*).ab,ti.	4878354
17	14 OR 15 OR 16	5062220
Combined sets		
18	(3 AND 10 AND 11 AND 12 AND 17) NOT 13	14
19	(3 AND 10 AND 12 AND 17) NOT 13	844

Referenser

1. Nousiainen, U, Suomalainen, T, Mervaala, E. Clinical benefits of scalp EEG studies in intractable seizure disorders. Acta neurologica Scandinavica. 1992; 85(3):181-6.

Rad: D02
Tillstånd: Epilepsi, farmakologiskt terapiresistent, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Avancerad utredning

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda avancerad utredning till barn, ungdomar och vuxna med farmakologiskt terapiresistent epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden kan ge ökade förutsättningar för optimerad behandling och förbättrad anfallskontroll. Hos barn och ungdomar kan åtgärden även öka förutsättningen för en förbättrad utveckling. Åtgärden ger en ökad kunskap om sjukdomen och dess prognos. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Även om de flesta som får epilepsi blir hjälpta av läkemedel är det många som fortsätter att ha anfall trots behandling. En del kan ha anfall med årslånga mellanrum medan några kan ha så svår epilepsi att de får anfall flera gånger varje dag. Om en person har provat två adekvata läkemedel i relevanta doser, ensamt eller i kombination, utan att bli anfallsfri, har personen så kallad farmakologisk terapiresistent epilepsi. I sådana fall behövs andra behandlingsmetoder. Som exempel kan tilläggsbehandling med ytterligare läkemedel behövas eller andra icke-farmakologiska behandlingsmetoder.

Avancerad utredning syftar till att kartlägga bakomliggande orsak eller orsaker till epilepsin för att därmed kunna optimera behandlingen. Utredningen syftar också till att få ett beslutsunderlag för ett ställningstagande till icke-farmakologisk behandling. Det är viktigt att personer med farmakologiskt terapiresistent epilepsi remitteras tidigt till avancerad utredning eftersom en tidig utredning har en positiv effekt vad gäller andelen anfallsfria patienter.

Vid svårbehandlad epilepsi innebär avancerad utredning en noggrann genomgång av anamnes, tidigare utförda undersökningar och behandlingar. En noggrann läkemedelsgenomgång kan resultera i läkemedelsjusteringar, t.ex. tilläggsbehandling eller en mer omfattande läkemedelsomställning. Åtgärden görs vanligtvis av ett multiprofessionellt team på regionsjukhus och innebär vanligtvis omfattande utredning av individen. Utredningen kan innefatta utökad genetisk och neurometabol utredning, avancerad neuroradiologisk utred-

ning, neuropsykologisk utredning, utredning inför epilepsikirurgi, ställningstagande till utvidgade läkemedeslutprovningar, ketogen kostbehandling eller vagusnervstimulering (VNS).

Behandlande läkare tar ställning till om förnyad avancerad utredning behöver upprepas efter ett antal år, till exempel 5 år, allteftersom nya och förbättrade utrednings- och behandlingsmetoder tillkommer. För barn kan utredningen behöva upprepas oftare.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För personer med farmakologiskt terapiresistent epilepsi leder avancerad utredning, jämfört med om de inte får åtgärden, till

- ökad förutsättning för optimerad behandling (konsensus)
- ökad och förbättrad information och kunskap om epilepsin och dess prognos (konsensus)
- ökad förutsättning för förbättrad anfallskontroll hos vuxna genom att åtgärden ger tillgång till utökade och bättre utrednings- och behandlingsmetoder (konsensus)
- ökad förutsättning för förbättrad anfallskontroll och förbättrad utveckling hos barn och ungdomar genom att åtgärden ger förutsättning för korrekt fortsatt handläggning och behandling (konsensus)

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

-

Vilka studier ingår i granskningen?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av

För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påståenden 1: För personer med farmakologiskt terapiresistent epilepsi leder avancerad utredning, jämfört med om de inte får åtgärden, till ökad förutsättning för optimerad behandling.

Konsensus uppnåddes och 97,5 procent av 122 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För personer med farmakologiskt terapiresistent epilepsi leder avancerad utredning, jämfört med om de inte får åtgärden ökad och förbättrad information och kunskap om epilepsin och dess prognos.

Konsensus uppnåddes och 97,3 procent av 114 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: För personer med farmakologiskt terapiresistent epilepsi leder avancerad utredning, jämfört med om de inte får åtgärden ökad förutsättning för förbättrad anfallskontroll hos vuxna genom att åtgärden ger tillgång till utökade och bättre utrednings- och behandlingsmetoder

Konsensus uppnåddes och 100 procent av 90 svarande instämde i påståendet.

Påstående 4: För personer med farmakologiskt terapiresistent epilepsi leder avancerad utredning, jämfört med om de inte får åtgärden ökad förutsättning för förbättrad anfallskontroll och förbättrad utveckling hos barn och ungdomar genom att åtgärden ger förutsättning för korrekt fortsatt handläggning och behandling.

Konsensus uppnåddes och 98,9 procent av 90 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Det saknas studier som kan vägleda bedömningen av kostnadseffektivitet för åtgärden avancerad utredning av farmakologiskt terapiresistent epilepsi hos barn, ungdomar och vuxna.

Kostnaden för avancerad utredning beror på vilka diagnostiska test, undersökningar och utredningsmoment som den specifika utredningen innefattar. Underlaget visar att det finns utredningsmoment som kan vara kostsamma och dessa behöver ställas i relation till den förväntade nyttan av den ytterligare information och de underlag för beslut om åtgärd som momentet bidrar med. Värdet av ytterligare information behöver också ställas mot nyttan av de åtgärder som kan vara aktuella (resektiv kirurgi, ketogen kost och VNS). Det saknas tillräckligt underlag för att bedöma storleken på konsekvenser för patientnytta och kostnader för att inte erbjuda avancerad utredning vid farmakologiskt terapiresistent epilepsi. Viss vägledning fås genom hälsoekonomiska bedömningar som görs för resektiv kirurgi (barn och vuxna), ketogen kost (barn) samt VNS (barn).

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-11-15 **Ämne: NR Epilepsi** **Epilepsi, farmakologiskt terapiresistent - Avancerad utredning (rad DD1.1)**			
Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref.
1.	MeSH	"Epilepsy"[Majr] AND ("Drug Resistance"[Mesh] OR "Drug Tolerance"[Mesh])	1931
2.	FT	drug resistant epilepsy[tiab] OR refractory epilepsy[tiab] OR intractable epilepsy[tiab] OR	7083

		treatment resistant epilepsy[tiab] OR difficult to treat epilepsy[tiab] OR catastrophic epilepsy[tiab]	
3.		1. OR 2.	8379
4.	MeSH	"Electroencephalography"[Mesh] OR "Magnetoencephalography"[Mesh] OR "Neuroimaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"[Mesh]	586764
5.	FT	long term monitoring[tiab] OR EEG[tiab] OR MRI[tiab] OR SPECT[tiab] OR comprehensive evaluation[tiab] OR comprehensive epilepsy evaluation[tiab] OR advanced evaluation[tiab] OR complete evaluation[tiab]	268188
6.		4. OR 5.	670031
7.		3. AND 6.	3418
8.		7. AND Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	3102
9.		8. AND AND Filters: Meta-Analysis, Systematic Reviews	**48**
10.		8. AND ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR random*[ti])	**34**

Referenser

-

Rad: D03
Tillstånd: Epilepsi, farmakologiskt terapiresistent, där genomgången avancerad utredning indikerar kirurgi, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Resektiv epilepsikirurgi som tillägg till antiepileptiska läkemedel

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda resektiv epilepsikirurgi som tillägg till antiepileptiska läkemedel till barn, ungdomar och vuxna med farmakologiskt terapiresistent epilepsi, där genomgången avancerad utredning indikerar kirurgi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden ger en större andel anfallsfria patienter efter 1–2 år jämfört med enbart läkemedelsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är starkt. Åtgärden har en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Kommentar: Många patienter får också en förbättrad anfallssituation. Eftersom prognosen är bättre ju tidigare operation utförs är det för denna åtgärd mycket viktigt med tidig remittering till avancerad utredning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

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

Resektiv epilepsikirurgi innebär att man tar bort vävnad i det område där anfallen startar. Det är viktigt att personal i det behandlande teamet alltid diskutera riskerna med, och effekterna av, ingreppet med patienten och de närstående. Målsättningen med behandlingen är förbättrad livskvalitet och i de flesta fall anfallsfrihet. Utöver resektiv epilepsikirurgi finns det andra typer av epilepsikirurgiska ingrepp som har lindrande syfte.

De flesta patienter som genomgår epilepsikirurgi har haft sin svårbehandlade epilepsi i halva livet [1,2]. En viktig fråga är om längden på den tid som löper från patientens sjukdomsdebut till dess resektiv epilepsikirurgi utförs har betydelse för utfallet efter operationen. I så fall kan det vara ett skäl för tidigare utredning och behandling.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn, ungdomar och vuxna med farmakologiskt terapiresistent fokal epilepsi, där genomgången avancerad utredning indikerar kirurgi, medför resektiv epilepsikirurgi, jämfört med enbart behandling med antiepileptiska läkemedel

- att en större andel personer (49 procentenheter) är anfallsfria vid ett till två års uppföljning. Det vetenskapliga underlaget är starkt.

I observationsstudierna var den sammanvägda skillnaden 62 procentenheter för personer som var anfallsfria efter 1 till 2 års uppföljning. Det går inte att med säkerhet bedöma om den uppskattade effekten är generaliserbar för andra epilepsiformer, eftersom populationen i de ingående studierna utgörs i huvudsak av patienter med tinninglobsepilepsi (temporallobsepilepsi), vilken är den vanligaste orsaken till farmakologisk terapiresistens.

För barn, ungdomar och vuxna med farmakologiskt terapiresistent fokal epilepsi, där genomgången avancerad utredning indikerar kirurgi, medför tidigare resektiv kirurgi, att en större andel personer blir anfallsfria jämfört med senare resektiv kirurgi. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Ingen bedömning har gjorts av optimal tidpunkt för åtgärden. Metaanalyser har gjorts för att jämföra utfall före och efter 5, 10 respektive 20 års epilepsiduration. Vid alla tre jämförelserna visade metaanalyserna en positiv effekt vad gäller andelen anfallsfria patienter vid kortare preoperativ epilepsiduration.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Utifrån det svenska kvalitetsregistret SNESUR med data från 865 kirurgiska ingrepp utförda 1996–2010, har risken för allvarliga kirurgiska eller neurologiska komplikationer (som kvarstår mer än tre månader och påverkar individens dagliga liv) uppskattats till 3 procent [3]. Risken för övergående mindre allvarliga komplikationer var i samma studie 7,5 procent. Bland kirurgiska komplikationer återfanns infektioner, hematom, lungemboli, hydrocefalus, läckage av ryggmärgsvätska och hjärnödem. De vanligaste neurologiska komplikationerna var hemi- eller monopares, känselbortfall, synfältspåverkan, kranialnervspåverkan och språkpåverkan. Inget fall av perioperativ död inträffade i denna kohort.

Eventuella skillnader i komplikationer mellan tidig respektive senare kirurgi har inte belysts i de granskade studierna.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår åtta studier, varav tre är randomiserade och kontrollerade [4-6] och fem är observationsstudier med kontrollgrupp [7-11]. Slutsatserna baseras på sammanlagt 791 personer.

I samtliga studier hade interventionsgruppen genomgått resektiv kirurgi som behandling av läkemedelsresistent fokal epilepsi. Både interventions-

och kontrollgrupp erhöll fortsatt behandling med antiepileptika. Den vanligaste epilepsiformen i både de randomiserade studierna och i observationsstudierna var tinninglobsepilepsi (temporallobsepilepsi).

Två randomiserade och kontrollerade studier hade en population bestående av vuxna och ungdomar (åldersgränserna var över 11 [5] respektive över 15 år [6]) medan en tredje bestod av barn och ungdomar (under 19 år) [4] som genomgått olika epilepsikirurgiska ingrepp. Två observationsstudier avser vuxna [9], en inkluderar både barn och vuxna [7] medan en studie uteslutande rör barn [8]. Den femte observationsstudien omfattar personer 15 till 60 år [10].

Ingen separat bedömning av utfallsmåtten för barn respektive vuxna har gjorts. Studien på barn indikerar dock att utfallet för anfallsfrihet hos barn är jämförbart med utfallet hos vuxna. Barn med temporallobsepilepsi utgjorde knappt hälften av populationen i den studien. Barn som är aktuella för epilepsikirurgi har ofta epilepsifokus i andra lober eller i större delen av ena hjärnhalvan, varför det är vanligt med andra typer av operationer än tinninglobskirurgi.

I en studie med data för barn från det svenska kvalitetsregistret SNESUR hade 53 procent av de opererade barnen varit anfallsfria sedan operationen vid uppföljning två år efter kirurgi [1]. Svenska registerdata stödjer således antagandet att även barn har god effekt av kirurgi.

Långtidsuppföljningar efter epilepsikirurgi är som regel observationsstudier utan kontrollgrupp. Ett undantag utgör långtidsuppföljningen (fem eller tio år) baserad på det svenska kvalitetsregistret SNESUR, som visar en signifikant skillnad vad gäller bestående anfallsfrihet hos de opererade jämfört med en kontrollgrupp som behandlats med enbart läkemedel [1].

Vid granskningen var anfallsfrihet det primära utfallsmåttet, men även andra utfallsmått redovisas i de ingående studierna. Bland annat uppmättes signifikanta effekter på studiedeltagarnas livskvalitet i kirurgigruppen jämfört med kontrollgruppen ide randomiserande studierna [4-6]. Signifikanta effekter på livskvalitet uppmättes också i observationsstudierna [7-11]. För att utvärdera effekt på användning av antiepileptiska läkemedel behövs sannolikt längre uppföljningstid än ett eller två år. I den svenska registerstudien hade 54 procent av de som var bestående anfallsfria 10 år efter epilepsioperationen slutat med epilepsiläkemedel, jämfört med ingen av de anfallsfria i kontrollgruppen [1].

I litteratursökningen identifierades ett antal systematiska översikter, däribland en översikt från Cochrane Collaboration [12]. Denna översikt bedömdes inte uppfylla inklusionskriterierna, eftersom den bland annat inkluderade observationsstudier utan kontrollgrupp och av varierande kvalitet, och den exkluderades därför. Vissa andra översikter som inte heller uppfyllde inklusionskriterierna exkluderades också, men användes som informationskällor i granskningen, exempelvis Jobst et al. [13] och en HTA (Health Technology Assessment)-rapport från Health Quality Ontario [14] [10].

För att undersöka betydelsen av den tidslängd som löper från patientens sjukdomsdebut till dess resektiv epilepsikirurgi utförs, granskades 19 observationsstudier med data från patientjournaler, lokala databaser eller prospektiva nationella register [1] [15-31]. Ingen randomiserad studie identifierades i

granskningen. Slutsatsen baseras på 2 878 personer för effektmåttet anfallsfrihet efter kirurgi.

Studiepopulationen i de ingående studierna består av patienter med farmakologiskt terapiresistent fokal epilepsi av varierande duration som genomgått resektiv epilepsikirurgi. Det område som opererats bort och den kirurgiska metoden varierar mellan studierna liksom studiepopulationens ålder. Effekten av tidig jämfört med senare kirurgi kan påverkas av exempelvis studiepopulations ålder och orsaken till epilepsin, vilket vi inte har analyserat i denna granskning.

Studier har exkluderats om de som utfallsmått enbart jämfört medelvärden av duration i grupper uppdelat på anfallfria och inte anfallsfria patienter efter kirurgi. Studier har också exkluderats om de har kortare uppföljningstid än ett år efter kirurgi (undantag har gjorts om endast en mindre andel av patienterna har en kortare uppföljningstid).

Saknas någon information i studierna?

Ingen studie rapporterar skillnad i förekomst av komplikationer i relation till epilepsiduration.

Hälsoekonomisk bedömning

Resektiv epilepsikirurgi jämfört med endast standardbehandling med antiepileptiskt läkemedel hos selekterade patienter med farmakologiskt terapiresistent fokal epilepsi, har en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Denna slutsats bedöms ha måttlig osäkerhet. Underlaget består av två publicerade studier av medelhög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden, och justeringar av resultatet i studierna till svenska förhållanden utifrån egna beräkningar.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes augusti 2016 och november 2017

Beskrivning	Antal	Kommentar
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av kirurgisk behandling av epilepsi	8 074	
Abstracts som bedömdes relevanta för den aktuella frågeställningen utifrån de uppställda kriterierna för PICO och som granskades på fulltextnivå	107	9 av dessa identifierades på annat sätt (översikter m.m.)
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget för aktuell frågeställning	24	

Tabellering av inkluderade studier **Authors, Year Reference Country**	**Study Design**	**Population**	**Intervention**	**Control**	**Outcome**	**Comments**
Dwivedi, 2017 {Dwivedi, 2017 #34;Dwivedi, 2017 #234} India	RCT	116 patients, ≤18 years, with pharmaco-resistant epilepsy Population representative of paediatric epilepsy surgery candidates Female/male: 74/42	Epilepsy surgery (TLR, extratemporal resection, hemispherotomy, corpus callosotomy, hypothalamic hamartoma disconnection/resection) + AED N=57	AED N=59	Seizure-free at 1-year follow-up, n/N*: I: 21/57 C: 0/59 Serious adverse events: I: 19/57 C: 0/59	Primary outcome: seizure freedom Secondary: seizure severity, intelligence quotient, social quotient, behaviour, QoL Definition of seizure-free: ILAE class 1 *Data from Kaplan-Mayer analysis which represent ILAE 1 outcome. Other data for seizure freedom at 1-year follow-up are also reported (I: 44/57 and C: 4/59), but the definition of seizure freedom for these data is not clear. Follow-up: at 6 and 12 months

						Lost to follow up: I: 1/57, (ITT data reported) Adverse events: includes both complications and expected adverse events, cf discussion
Engel, 2012 {Engel, 2012 #31;Engel, 2012 #238} USA	RCT	38 patients, ≥12 years, with pharma-coresistant TLE Candidates for TLR based on presurgical evaluation Male/female: 18/20	TLR + AED N=15	AED, N=23	Seizure-free at 2-year follow-up, n/N: I: 11/15 C: 0/23 OR (95 % CI): ∞ (11.8 to ∞), p<0.001 Seizure-free at 1 year follow-up, n/N*: I: 10/15 C: 0/23 Serious adverse events: I: 6/15 C: 7/23	Primary outcome: seizure freedom Secondary: QoL, cognitive function and ancillary outcomes Definition of seizure-free: free from disabling seizures (Engel class I) during the second (or first*) year of follow-up Follow-up time: every 3 months for 2 years Adverse events: included both those related to and those unrelated to treatment A sample set of 200 participants was originally planned, but the study was terminated due to recruitment difficulties Lost to follow-up: I: 2/15, C: 8/23 Seven controls were operated prior to the 2-year follow-up. (ITT data reported) QoL: significant effect when PP analysis was performed *Calculated from reported data in publication
Markand, 2000	Cohort study, prospectively	86 patients, 2.5-48 years,	TLR +AED N=53	Nonsurgical group, AED (not suitable	Seizure-free at 1-year follow-up, n/N I: 39/53	Primary outcome: QoL Definition of seizure freedom: Engel class I

{Markand, 2000 #260} USA	followed patients	with pharmaco-resistant TLE, who underwent presurgical evaluation 1994–1997 Male/female: 51/39		candidates for surgery) N=37	C: 0/37	Follow-up: 1 year Lost to follow-up: C: 4/37 (ITT data reported) Adverse events: not reported Groups are comparable on demographic data
Mikati, 2008 {Mikati, 2008 #262} Lebanon	Cohort study, matched data from medical records	29 children, 4-16 years, with pharmaco-resistant epilepsy who underwent pre-surgical evaluation 1997–2004 Male/female: 16/13	Focal resection (frontal or temporal lobectomy) +AED N=17	Nonsurgical group, AED N=12	Seizure-free at 1-year follow up, n/N: I: 12/17 C: 1/12	Primary outcome: QoL Definition of seizure free: Engel class Ia Cross-sectional follow-up, at least 1 year (Mean: 26±13 vs 33±20 months) Adverse events: not reported Retrospective review of medical records Groups were matched on demographic and clinical variables
Picot, 2016 {Picot, 2016 #647} France	Cohort study, prospectively followed patients	207 patients, 15-60 years, with pharmaco-resistant focal epilepsy who underwent presurgical evaluation 2001–2013 Male/female: 80/127	Focal resection +AED, N=119	Nonsurgical group, AED N=88	Seizure-free at 2-year follow-up, n/N: *ILAE class I:* I: 80/119 C: 10/88 *ILAE class I+II:* I: 86/119 C: 10/88 *Engel class I:* I: 89/119 C: 10/88	Primary outcome: cost effectiveness Definition of seizure-free: ILAE class I, ILAE class I+II and Engel class I (a-b) are reported Follow-up: at 2 and 5 years Adverse events: not reported Groups are comparable on demographic variables Lost to follow-up: I: 3/119, C: 7/88 (ITT data reported)
Reuber, 2004	Cohort study	94 patients, ≥15 years, with pharmaco-	TLR + AED N= 76	Nonsurgical group, AED N=18	Seizure-free at 1-year follow-up, n/N: I: 57/76	Primary outcome: depression and anxiety

{Reuber, 2004 #642} Germany		resistant TLE who underwent pre-surgical evaluation 1998–2000 Male/female: 42/52			C: 1/18	Definition of seizure-free: "completely seizure-free" Follow-up: 1 year Adverse events: not reported Retrospective study Groups are comparable on demographic variables
Taft, 2014 {Taft, 2014 #271} Sweden	Population-based prospective cohort study	141 patients, ≥16 years, with pharmaco-resistant epilepsy who underwent presurgical evaluation in Sweden 1995–1998 Male/female: I: 49/51 C: 38/62	Various epilepsy surgery procedures (83 % TLR) + AED N=96	Non-surgical group who underwent presurgical evaluation during the same period, AED N=45	Seizure-free at last year of follow-up, % (n/N): I: 55 % (53/96) C: 11 % (5/45) Adverse events of surgery, n/N: *Major complications*: I: 1/96 *Minor (transient) complications:* I: 10/96	Primary outcome: Health-related QoL (HRQOL) Definition of seizure-free: no seizures, with or without auras (ILAE class I and II) in the last year of follow-up Follow-up: Surgery group: 28.5 months, range18–58, Non-surgery group: 45 months, range 23–76 Groups are comparable on demographic variables
Wiebe, 2001 {Wiebe, 2001 #276} Canada	RCT (stratification according to the presence or absence of generalised tonic-clonic seizures)	80 patients ≥16 years, with pharmaco-resistant TLE Male/female: 38/42	TLR + AED N=40 (36 underwent surgery)	AED, N=40	Seizure-free at 1-year follow-up, n/N: I: 23/40 C: 3/40 Log-rank test: P<0.001 Adverse events of surgery, n/N: I: 4/40 C: 0/40	Primary outcome: seizure freedom Secondary: frequency and severity of seizures, QoL, disability, and death. Definition of seizure-free: free from seizures impairing awareness (i.e. complex partial or generalised tonic-clonic seizures) at one year Follow-up: every 3 months for 1 year Adverse events: includes complications but not expected adverse events

						Data assessment was blinded Lost to follow-up: no patient Patients were randomized prior to presurgical evaluation ITT data reported (4 patients in surgery group did not undergo surgery)

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad* (intervention – kontroll) (95% KI)	Relativ skillnad* (intervention / kontroll)	Evidensstyrka
Anfallsfrihet vid ett års uppföljning	Intervention: resektiv kirurgi Kontroll: ingen resektiv kirurgi Randomiserade studier: 234 (3)	0,49 (0,33 till 0,65)		
Anfallsfrihet vid 1 till 2 års uppföljning	Intervention: resektiv kirurgi Kontroll: ingen resektiv kirurgi Observationsstudier: 561 (5)	0,62 (0,51 till 0,73)		
Anfallsfrihet vid 1 till 2 års uppföljning	Intervention: resektiv kirurgi Kontroll: ingen resektiv kirurgi Totalt: 795 (8)			Stark* ++++

*Absolut skillnad mellan andelar brukar kallas ”absolute risk reduction (ARR)” eller ”risk difference (RD)”. Relativ skillnad mellan andelar brukar kallas ”risk ratio (RR)” eller ”relative risk (RR)”.
1Bedömningen av evidensstyrka baseras på samtliga studier. KI= konfidensintervall

Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad* (intervention – kontroll) (95 % KI)	Relativ skillnad* (intervention / kontroll) (95 % KI)	Evidensstyrka
Anfallsfrihet	Intervention: duration[3] <2 år Kontroll: duration>2 år 288 (3)	0,15 0,06 till 0,24)	1,20 (1,05 till 1,39)	

Anfallsfrihet	Intervention: duration[3] <5 år Kontroll: duration>5 år 551 (4)	0,17 (0,07 till 0,27)	1,24 (1,08 till 1,42)	
Anfallsfrihet	Intervention: duration[3] <10 år Kontroll: duration>10 år: 1 147 (9)[1]	0,15 (0,05 till 0,25)	1,24 (1,07 till 1,44)	
Anfallsfrihet	Intervention: duration[3] <20 år Kontroll: duration>20 år 346 (3)	0,19 (0,07 till 0,32)	1,33 (1,08 till 1,65)	
Anfallsfrihet	Intervention: duration[3]<5 år Kontroll: duration>10 år 430 (4)	0,21 (0,14 till 0,29)	1,32 (1,19 till 1,46)	
Anfallsfrihet[2]	Intervention: tidigare operation Kontroll: senare operation 3 418 (24)			Begränsad[4] ++

*Absolut skillnad mellan andelar brukar kallas ”absolute risk reduction (ARR)” eller ”risk difference (RD)” i internationell litteratur. Relativ skillnad mellan andelar brukar kallas ”risk ratio (RR)” eller ”relative risk (RR)” i internationell litteratur.

[1]En studie med data före och efter 12,5 års duration har inkluderats [16].

[2]Sammanvägd bedömning av alla ingående studier med stöd från metaanalyser avseende 2, 5, 10 och 20 års duration. [3]Varaktighet.

[4]GRADE: –2 observationsstudier. KI= Konfidensintervall

Litteratursökning

PubMed via NLM 29 August 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	"Epilepsy/surgery"[Mesh]	8985
2	(epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[ti]) NOT Medline	173180
3	1 OR 2	174317
Intervention: Surgery		
4	"Anterior Temporal Lobectomy"[Mesh] OR "Telencephalon/surgery"[Mesh] OR "Limbic System/surgery"[Mesh] OR "Cerebral Decortication"[Mesh] OR "Split-Brain Procedure"[Mesh] OR "Stereotaxic Techniques"[Mesh]	42811
5	(surgery[ti] OR surgical*[ti] OR operat*[ti] OR resection*[ti] OR transection*[ti] OR decortication[ti] OR lobectom*[ti] OR hemispherectom*[ti] OR hemispherotom*[ti] OR amygdalohippocampectomy[ti] OR amygdalo hippocampectomy[ti] OR corticoamygdalohippocampectomy[ti] OR corpus callosotom*[ti] OR lesionectomy[ti] OR focal radiotherapy[ti] OR radiosurg*[ti] OR radio surg*[ti] OR stereotactic*[ti] OR stereo tactic*[ti] OR gamma knife[ti] OR gammaknife[ti] OR γ knife[ti] OR cyberknife[ti] OR cyber knife[ti] OR laser thermo ablation[ti] OR epilepsy surg*[tiab]) NOT Medline	688392
6	4 OR 5	713651
Combined sets		
7	3 AND 6	11763
Limits:		
8	Publication date from 2000/01/01	
9	English; Swedish; Danish; Norwegian	
10	"Letter" [Publication Type] OR "Editorial" [Publication Type] OR "Comment" [Publication Type]	1503542
11	("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]	4245959
12	(7 AND 8 AND 9) NOT (10 OR 11)	6484

Cochrane Library via Wiley 29 August 2016 (CENTRAL)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]	138
2	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil* next spasm*:ti,ab,kw	7281
3	1 OR 2	
Intervention: Surgery		
4	MeSH descriptor: [Anterior Temporal Lobectomy] explode all trees	23
5	MeSH descriptor: [Telencephalon] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]	140

Cochrane Library via Wiley 29 August 2016 (CENTRAL)		
6	MeSH descriptor: [Limbic System] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]	37
7	MeSH descriptor: [Cerebral Decortication] explode all trees	4
8	MeSH descriptor: [Split-Brain Procedure] explode all trees	1
9	MeSH descriptor: [Stereotaxic Techniques] explode all trees	406
10	surgery or surgical* or operat* or resection* or transection* or decortication or lobectom* or hemispherectom* or amygdalohippocampectomy or "amygdalo hippocampectomy" or corticoamygdalohippocampectomy or corpus next callosotom* or "focal radiotherapy" or radiosurg* or radio next surg* or stereotactic* or stereo next tactic* or "gamma knife" or gammaknife or "γ knife" or cyberknife or "cyber knife" or "laser thermo ablation":ti or epilepsy next surg*:ti,ab,kw	51060
11	4 -10 (OR)	51265
Combined sets		
12	3 AND 11	Central/ 241
Limits: Publication date		
13	Publication Year from 2000 to 2016	
14	12 AND 13	Central/ 190

Embase via Elsevier 29 August 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/dm_su	6,349
2	epileptic*:ab,ti OR epileps*:ab,ti OR seizure:ab,ti OR seizures:ab,ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	240,090
3	1 OR 2	241,411
Intervention: Surgery		
4	'corpus callosum transsection'/exp OR 'hemispherectomy'/exp OR 'stereotaxic surgery'/exp OR 'temporal lobectomy'/exp OR 'decortication'/exp	20,818
5	surgery:ti OR surgical*:ti OR operat*:ti OR resection*:ti OR transection*:ti OR decortication:ti OR lobectom*:ti OR hemispherectom*:ti OR hemispherotom*:ti OR amygdalohippocampectomy:ti OR 'amygdalo hippocampectomy':ti OR corticoamygdalohippocampectomy:ti OR 'corpus callosotom*':ti OR lesionectomy:ti OR 'focal radiotherapy':ti OR radiosurg*:ti OR 'radio surg*':ti OR stereotactic*:ti OR 'stereo tactic*':ti OR 'gamma knife':ti OR gammaknife:ti OR 'γ knife':ti OR cyberknife:ti OR 'cyber knife':ti OR 'laser thermo ablation':ti	848,455
6	4 OR 5	860,254
Combined sets		
7	3 AND 6	12,804
Limits: language, publication type, publication date, human studies		
8	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	
9	[article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim)	

Embase via Elsevier 29 August 2016		
10	[2000-2016]/py	
11	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,018,760
12	(7 AND 8 AND 9 AND 10) NOT 11	4,115

Cochrane Library via Wiley 10 November 2017 (CENTRAL) Title: Epilepsy surgery		Items found
Search terms		
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]	144
	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus":ti,ab,kw	8571
	1 OR 2	8571
Intervention: Kirurgi		
	MeSH descriptor: [Anterior Temporal Lobectomy] explode all trees	23
	MeSH descriptor: [Telencephalon] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]	145
	MeSH descriptor: [Limbic System] explode all trees and with qualifier(s): [Surgery - SU]	41
	MeSH descriptor: [Cerebral Decortication] explode all trees	4
	MeSH descriptor: [Split-Brain Procedure] explode all trees	1
	MeSH descriptor: [Stereotaxic Techniques] explode all trees	448
	surgery or surgical* or operat* or resection* or transection* or decortication or lobectom* or hemispherectom* or amygdalohippocampectomy or "amygdalo hippocampectomy" or corticoamygdalohippocampectomy or corpus next callosotom* or "focal radiotherapy" or radiosurg* or radio next surg* or stereotactic* or stereo next tactic* or "gamma knife" or gammaknife or "γ knife" or cyberknife or "cyber knife" or "laser thermo ablation":ti or epilepsy next surg*:ti,ab,kw	57774
	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10	57995
Combined sets		
	3 AND 11	Central/ 241
Limits: Publication date		
	Publication Year from 2000 to 2016	
	12 AND 13	**Central/ 257**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

Embase via Elsevier 10 November 2017 **Title: Epilepsy surgery**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/dm_su	10,988
	epileptic*:ab,ti OR epileps*:ab,ti OR seizure:ab,ti OR seizures:ab,ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	247,377
	1 OR 2	248,975
Intervention: Surgery		
	'corpus callosum transsection'/exp OR 'hemispherectomy'/exp OR 'stereotaxic surgery'/exp OR 'temporal lobectomy'/exp OR 'decortication'/exp	21,625
	surgery:ti OR surgical*:ti OR operat*:ti OR resection*:ti OR transection*:ti OR decortication:ti OR lobectom*:ti OR hemispherectom*:ti OR hemispherotom*:ti OR amygdalohippocampectomy:ti OR 'amygdalo hippocampectomy':ti OR corticoamygdalohippocampectomy:ti OR 'corpus callosotom*':ti OR lesionectomy:ti OR 'focal radiotherapy':ti OR radiosurg*:ti OR 'radio surg*':ti OR stereotactic*:ti OR 'stereo tactic*':ti OR 'gamma knife':ti OR gammaknife:ti OR 'γ knife':ti OR cyberknife:ti OR 'cyber knife':ti OR 'laser thermo ablation':ti	707,690
	4 OR 5	*720,891*
Combined sets		
	3 AND 6	*12,831*
Limits: language, publication type, publication date, human studies		
	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	
	[article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim)	
	[2000-2016]/py	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,330,429
	(7 AND 8 AND 9 AND 10) NOT 11	4,568

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 10 November 2017 **Title: Epilepsy surgery**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	"Epilepsy/surgery"[Mesh]	9465
	(epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab]	183247

	OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[ti]) NOT Medline	
	1 OR 2	184415
Intervention: Surgery		
	"Anterior Temporal Lobectomy"[Mesh] OR "Telencephalon/surgery"[Mesh] OR "Limbic System/surgery"[Mesh] OR "Cerebral Decortication"[Mesh] OR "Split-Brain Procedure"[Mesh] OR "Stereotaxic Techniques"[Mesh]	44937
	(surgery[ti] OR surgical*[ti] OR operat*[ti] OR resection*[ti] OR transection*[ti] OR decortication[ti] OR lobectom*[ti] OR hemispherectom*[ti] OR hemispherotom*[ti] OR amygdalohippocampectomy[ti] OR amygdalo hippocampectomy[ti] OR corticoamygdalohippocampectomy[ti] OR corpus callosotom*[ti] OR lesionectomy[ti] OR focal radiotherapy[ti] OR radiosurg*[ti] OR radio surg*[ti] OR stereotactic*[ti] OR stereo tactic*[ti] OR gamma knife[ti] OR gammaknife[ti] OR γ knife[ti] OR cyberknife[ti] OR cyber knife[ti] OR laser thermo ablation[ti] OR epilepsy surg*[tiab]) NOT Medline	726642
	4 OR 5	*752731*
Combined sets		
	3 AND 6	*12579*
Limits: publication date, language, human studies		
	Publication date from 2000/01/01	
	English; Swedish; Danish; Norwegian	
	"Letter" [Publication Type] OR "Editorial" [Publication Type] OR "Comment" [Publication Type]	1582246
	("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]	4391761
	(7 AND 8 AND 9) NOT (10 OR 11)	7233

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

Referenser

1. Edelvik A, Rydenhag B, Olsson I, Flink R, Kumlien E, Kallen K, et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in Sweden: a national prospective and longitudinal study. Neurology 2013;81:1244-51.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014;55:475-82.
3. Bjellvi J, Flink R, Rydenhag B, Malmgren K. Complications of epilepsy surgery in Sweden 1996-2010: a prospective, population-based study. J Neurosurg 2015;122:519-25.
4. Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, Sapra S, Gulati S, Kalaivani M, et al. Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children. N Engl J Med 2017;377:1639-47.

5. Engel J, Jr., McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. JAMA 2012;307:922-30.
6. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness, Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study G. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med 2001;345:311-8.
7. Markand ON, Salanova V, Whelihan E, Emsley CL. Health-related quality of life outcome in medically refractory epilepsy treated with anterior temporal lobectomy. Epilepsia 2000;41:749-59.
8. Mikati MA, Rahi AC, Shamseddine A, Mroueh S, Shoeib H, Comair Y. Marked benefits in physical activity and well-being, but not in functioning domains, 2 years after successful epilepsy surgery in children. Epilepsy Behav 2008;12:145-9.
9. Reuber M, Andersen B, Elger CE, Helmstaedter C. Depression and anxiety before and after temporal lobe epilepsy surgery. Seizure 2004;13:129-35.
10. Picot MC, Jaussent A, Neveu D, Kahane P, Crespel A, Gelisse P, et al. Cost-effectiveness analysis of epilepsy surgery in a controlled cohort of adult patients with intractable partial epilepsy: A 5-year follow-up study. Epilepsia 2016;57:1669-1679.
11. Taft C, Sager Magnusson E, Ekstedt G, Malmgren K. Health-related quality of life, mood, and patient satisfaction after epilepsy surgery in Sweden--a prospective controlled observational study. Epilepsia 2014;55:878-85.
12. West S, Nolan SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, et al. Surgery for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2015:CD010541.
13. Jobst B, Cascino G. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. JAMA 2015;313:285-93.
14. Epilepsy surgery: an evidence summary; 2012.
15. Asadi-Pooya A, Nei M, Sharan A, Sperling M. Historical Risk Factors Associated with Seizure Outcome After Surgery for Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy. World neurosurgery 2016:78-83.
16. Bjornaes H, Stabell KE, Heminghyt E, Roste GK, Bakke SJ. Resective surgery for intractable focal epilepsy in patients with low IQ: predictors for seizure control and outcome with respect to seizures and neuropsychological and psychosocial functioning. Epilepsia 2004;45:131-9.
17. Dalmagro CL, Bianchin MM, Velasco TR, Alexandre V, Jr., Walz R, Terra-Bustamante VC, et al. Clinical features of patients with posterior cortex epilepsies and predictors of surgical outcome. Epilepsia 2005;46:1442-9.
18. Elsharkawy AE, Pannek H, Schulz R, Hoppe M, Pahs G, Gyimesi C, et al. Outcome of extratemporal epilepsy surgery experience of a single center. Neurosurgery 2008;63:516-25; discussion 525-6.
19. Fauser S, Bast T, Altenmuller DM, Schulte-Monting J, Strobl K, Steinhoff BJ, et al. Factors influencing surgical outcome in

patients with focal cortical dysplasia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:103-5.
20. Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. Brain 2005;128:395-404.
21. Kanner AM, Byrne R, Chicharro A, Wuu J, Frey M. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. Neurology 2009;72:793-9.
22. Luyken C, Blumcke I, Fimmers R, Urbach H, Elger CE, Wiestler OD, et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. Epilepsia 2003;44:822-30.
23. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. Brain 2004;127:2018-30.
24. Patra S, Elisevich K, Podell K, Schultz L, Gaddam S, Smith B, et al. Influence of age and location of ictal onset on postoperative outcome in patients with localization-related epilepsy. Br J Neurosurg 2014;28:61-7.
25. Radhakrishnan A, Abraham M, Vilanilam G, Menon R, Menon D, Kumar H, et al. Surgery for "Long-term epilepsy associated tumors (LEATs)": Seizure outcome and its predictors. Clin Neurol Neurosurg 2016;141:98-105.
26. Rydenhag B, Flink R, Malmgren K. Surgical outcomes in patients with epileptogenic tumours and cavernomas in Sweden: good seizure control but late referrals. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:49-53.
27. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients. Epilepsia 2002;43:170-4.
28. Schramm J, Kuczaty S, Sassen R, Elger CE, von Lehe M. Pediatric functional hemispherectomy: outcome in 92 patients. Acta Neurochir (Wien) 2012;154:2017-28.
29. Simasathien T, Vadera S, Najm I, Gupta A, Bingaman W, Jehi L. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. Ann Neurol 2013;73:646-54.
30. Stavem K, Bjornaes H, Langmoen IA. Predictors of seizure outcome after temporal lobectomy for intractable epilepsy. Acta Neurol Scand 2004;109:244-9.
31. Sun Z, Zuo H, Yuan D, Sun Y, Zhang K, Cui Z, et al. Predictors of prognosis in patients with temporal lobe epilepsy after anterior temporal lobectomy. Exp Ther Med 2015;10:1896-1902.

Rad: D04a
Tillstånd: Epilepsi, farmakologiskt terapiresistent, vuxna
Åtgärd: Ketogen kost som tillägg till antiepileptiska läkemedel

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	**Endast i forskning och utveckling**
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda ketogen kost som tillägg till antiepileptiska läkemedel till vuxna med farmakologiskt terapiresistent epilepsi.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma åtgärdens effekt, men det pågår studier på området.

Kommentar: Det finns vetenskapligt underlag för åtgärdens effekt hos barn. Rekommendationen avser inte att sätta ut en fungerande behandling, utan gäller nyinsättning hos vuxna.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

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

Ketogen kost används som tilläggsbehandling för, i första hand, barn och ungdomar med epilepsi. Majoriteten av de barn och ungdomar som kommer i fråga för behandling med ketogen kost har en mycket svårbehandlad epilepsi och ofta också flera anfallstyper. Behandlingen, som innebär en extremt strikt fettrik diet, kräver en mycket detaljerad instruktion, kontroll och uppföljning av vad personen äter. Ketogen kost ställer stora krav på engagemang från närstående och stöd från ett team av specialister som dietist, läkare och sjuksköterska, särskilt vid initieringen av behandlingen.

I den klassiska ketogena kosten beräknar en dietist ett individuellt kostupplägg för varje patienten och tar fram måltidsförslag. Kostregimen kan innehålla olika hög andel fett vilket uttrycks som kvoten fett i förhållande till protein och kolhydrater.

En mindre strikt variant som ofta används till äldre barn och vuxna är så kallad modifierad Atkinsdiet (MAD). Där komponerar man måltiderna själv men begränsar kraftigt mängden kolhydrater per dag.

I kliniken kan en individanpassad modifierad ketogen kost vara lättare att genomföra än en strikt ketogen kost för att uppnå en så bra tolerans och följsamhet som möjligt.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ketogen kost som tillägg till antiepileptiska läkemedel för vuxna med farmakologisk terapiresistent epilepsi.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ketogen kost kan till exempel ge biverkningar i form av metabol acidos, lågt blodsocker, förhöjda blodfetter, njursten och symtom från mag-tarmkanalen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 2 randomiserade kontrollerade studier [1, 2]. Slutsatserna för antal patienter med minst 50 procent reduktion av anfallsfrekvens från baslinjen baseras på 141 vuxna [1, 2]. Interventionsgrupperna fick ketogen kost i tillägg till antiepileptiska läkemedel. Kontrollgrupperna fick enbart antiepileptiska läkemedel.

Båda studier har använt den ketogena kosten MAD. I studierna på vuxna har inte subjektiva biverkningar angivits[2]. I Kvernelands studie rapporteras inga allvarliga bieffekter, men tre av de 28 patienterna avbröt behandlingen beroende på en markant ökning av anfallsfrekvensen [1]. Biverkningar av ketogen kost på längre sikt har inte utvärderats i de inkluderade studierna. En sammanvägd bedömning av rapporterade biverkningar var inte möjlig att genomföra då de inte var rapporterade på samma sätt i de ingående studierna.

Det vetenskapliga underlaget är inte tillräckligt för att rekommendera en viss typ av ketogen kost.

Det pågår studier på området ketogen kost för vuxna med epilepsi.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda urvalskriterierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Den hälsoekonomiska effekten går inte att bedöma. SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes juni 2016, november 2017, augusti 2018. Litteratursökningen gjordes för hela populationen barn, ungdomar och vuxna. Sökresultaten har sedan delats i barn och ungdomar och ett underlag för vuxna.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen	1 548
Abstracts som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå	132
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget för de aktuella frågeställningarna	6

Tabellering av inkluderade studier

First author Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
Zare 2017 [2] Iran	RCT	66 adults (18–57 years) with pharmaco-resistant epilepsy.	Modified Atkins diet (MAD), (n=34) for 2 months in addition to continued AED treatment. <u>MAD group</u> Age (mean ± SD) = 29.4 ± 8.8 years Male=24 (70.6%) Female=10 (29.4%) Duration of epilepsy in years (mean ± SD) = 17.8 ± 10.6	Control group (C), (n=32), continued AED treatment. <u>C group</u> Age (mean ± SD) = 27.2 ± 7.3 years Male=21 (65.6%) Female=11 (34.4%) Duration of epilepsy in years (mean ± SD) = 14.09 ± 7.5	<u>Responders; % (>50% reduction in seizure frequency from baseline) at 2 months (ITT):</u> MAD=12 (35.3 %) C=0 (0%) p=0.001 Calculated results: RR (CI 95%)=23.57 [1.45, 382.39] RD (CI 95%)=0.35 [0.19, 0.52] <u>Adverse events at 2 months in MAD (n=34):</u> Weight loss, increased cholesterol levels.	

Kverneland 2018 [1] Norway	RCT	62 adults (>16) focal or multifocal epilepsy according to the International League Against Epilepsy's classification5; have at least 3 countable seizures per month, having tried at least 3 AEDs, including current treatment; a body mass index >18.5 kg/m2; and they should be motivated for and capable of adhering to the diet, and if required, with assistance	12 weeks of treatment with the modified Atkins diet N=28 Age (y) 36 (32-40) Female 19 (68%) Epilepsy etiology Structural 5 (18%) Infectious 2 (7%) Unknown 21 (75%) Age at first seizure (y) 14 (8-19) Years with epilepsy 22 (17-27) Intellectually disabled 9 (32%) Employment Paid employment 9 (32%) Disabled 17 (61%) Other 2 (7%) Need help to calculate or prepare food 14 (50%) Vagus nerve stimulator (previous or current) 14 (50%) Epilepsy surgery 7 (25%) Number of AED tried 9 (7-10) Number of current AEDs 2.2 (1.8-2.6)	Habitual diet N=24 Age (y) 37 (32-41) Female 16 (47%) Epilepsy etiology Structural 11 (32%) Infectious 4 (12%) Unknown 19 (56%) Age at first seizure (y) 11 (7-14) Years with epilepsy 25 (21-30) Intellectually disabled 13 (38%) Employment Paid employment 4 (12%) Disabled 26 (80%) Other 3 (9%) Need help to calculate or prepare food 17 (50%) Vagus nerve stimulator (previous or current) 16 (47%) Epilepsy surgery 7 (21%) Number of AED tried 10 (8-11) Number of current AEDs 2.1 (1.8-2.4)	Responders; % (>50% reduction in seizure frequency from baseline) at 3 months (ITT): I: 3/37 = 0.08 C: 2/38 = 0.05 RR CI (95%) = 1.54 [0.27, 8.70] RD CI (95%) = 0.03 [-0.08, 0.14]	

C= control; ITT=Intention-To-Treat; MAD=modified Atkins diet; p=probability value; RCT= randomized controlled study; SD= standard deviation; sMAD=simplified modified Atkins diet; RR= relative risk; RD=risk difference

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad* (intervention – kontroll) (95% KI)	Relativ skillnad* (intervention/kontroll) (95 % KI)	Evidensstyrka
Andel patienter (vuxna) med ≥50 % anfallsreduktion	Intervention: ketogen kost Kontroll: ingen ketogen kost Randomiserade studier: 141 (2)	0.19 (-0,15 till 0,52)	5,03 (0,26 till 97,68)	Otillräcklig[2] +

*Absolut skillnad mellan andelar brukar kallas ”absolute risk reduction (ARR)” eller ”risk difference (RD)”. Relativ skillnad mellan andelar brukar kallas ”risk ratio (RR)” eller ”relative risk (RR)”.

[1] GRADE: –1 studiekvalitet, –1 överförbarhet, +1 effektstorlek Ingen studie var blindad. Ett litet antal deltagare som kanske inte är representativt.

[2]GRADE: –3 Skillnaderna är inte statistiskt säkerställda

KI= konfidensintervall

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL) **Title: Uppdateringssökning: Övrigt Kost: Ketogenic diet and for epilepsy (Review)/ Levy RG, Cooper PP. Cochrane Collaboration, 2003****		
	Search terms	Items found
Intervention		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diet therapy - DH]	27
2	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees and with qualifier(s): [Diet therapy - DH]	2
3	1 OR 2	27
4	MeSH descriptor: [Diet Therapy] explode all trees	4656
5	MeSH descriptor: [Fasting] explode all trees	2516
6	ketogenic* or diet? or dieting:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32285
7	4 OR 5 OR 6	34192
Population		
8	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2449
9	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	553
10	epilep* or seizure* or convuls*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2787
11	8 OR 9 OR 10	7305
Combined sets		
12	7 AND 11	107
13	3 OR 12	Central/ 101
Limits: publication date		
14	from 2015 to 2016	
15	13 AND 14	Central/ 11

**Databasen Embase användes inte vid den ursprungliga sökningen för översikten utan har lagts till vid SBUs (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) uppdateringssökning.

Embase via Elsevier 30 June 2016 **Title: Uppdateringssökning: Övrigt Kost: Ketogenic diet and for epilepsy (Review)/ Levy RG, Cooper PP. Cochrane Collaboration, 2003****		
	Search terms	Items found
Population		
1	'epilepsy'/exp	202,704
2	epilep*	210,503
3	'seizure'/exp	121,884
4	seizure*	193,283
5	convuls*	56,454
6	fit or fits	126,299
7	lennox NEXT/2 gastaut	3,235
8	west* NEXT/2 syndrome	1,773
9	infant* NEXT/2 spasm	6,179
10	hypsarrhythmia	1,338
11	1-10 (OR)	463,491
Intervention		
12	ketogen*	6,273
13	'diet'/exp	252,924
14	diet*	896,092
15	'ketone'/exp	481,545

Embase via Elsevier 30 June 2016 **Title: Uppdateringssökning: Övrigt Kost: Ketogenic diet and for epilepsy (Review)/ Levy RG, Cooper PP. Cochrane Collaboration, 2003****		
16	'diet restriction'/exp	107,882
17	fast*	522,820
18	13-17 (OR)	1,779,432
Combined sets		
19	11 AND 18	33,915
20	12 OR 19	37,548
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications) **		
21	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,423,158
Limits: publication date, language***		
22	[2003-2016]/py AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
23	[embase]/lim NOT [medline]/lim****	
24	20 AND 21 AND 22 AND 23	1, 024

**Databasen Embase användes inte vid den ursprungliga sökningen för översikten utan har lagts till vid SBUs (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) uppdateringssökning.

Medline via OvidSP 20 June 2016 **Title: Uppdateringssökning: Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy (Review)/Martin, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2016**		
	Search terms	Items found
Intervention		
1	exp Epilepsy/dh [Diet Therapy]	766
2	exp Seizures/dh [Diet Therapy]	159
3	1 OR 2	766
4	exp Diet Therapy/	46186
5	exp Fasting/	31232
6	(ketogenic$ or diet? or dieting).tw	284549
7	4 OR 5 OR 6	336599
Population		
8	exp Epilepsy/	141358
9	exp Seizures/	46884
10	(epilep$ or seizure$ or convuls$).tw.	174111
11	8 OR 9 OR 10	202835
12	exp *Pre-Eclampsia/ or exp *Eclampsia/	21797
13	11 NOT 12	202039
Combined sets		
14	7 AND 13	2412
15	3 OR 14	2483
Study types: randomised controlled trials and other trials		
16	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. OR (randomi?ed or placebo or randomly).ab.	898089
17	clinical trials as topic.sh.	177708
18	trial.ti.	156753
19	16 OR 17 OR 18	1070637
Limits: humans		

Medline via OvidSP 20 June 2016 Title: Uppdateringssökning: Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy (Review)/Martin, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2016		
20	exp animals/ NOT humans.sh.	4266892
21	19 NOT 20	988230
22	15 AND 21	133
23	limit 22 to yr="2015 -Current"	26

Cochrane Library via Wiley 29 November 2017 (CDSR, DARE, HTA, CENTRAL) Title: Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy (Review)/Martin, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2016 (updated search)		Items found
Intervention: Diet therapy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diet therapy - DH]	30
	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees and with qualifier(s): [Diet therapy - DH]	2
	1 OR 2	30
	MeSH descriptor: [Diet Therapy] explode all trees	5185
	MeSH descriptor: [Fasting] explode all trees	2746
	ketogenic* or diet? or dieting:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	40102
	4 OR 5 OR 6	42086
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2611
	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	612
	epilep* or seizure* or convuls*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8644
	8 OR 9 OR 10	8664
Combined sets		
	7 AND 11	164
	3 OR 12	Central/ 154
Limits: publication date		
	from 2015 to 2017	
	13 AND 14	Central/ 58
	13 AND 14**	CDSR/7 DARE/0 HTA/0

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = title

:ab = abstract

:kw = keyword

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”** The original search did not include systematic reviews

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 28 November 2017 **Title: Updated search: Ketogenic diet and for epilepsy (Review)/ Levy RG, Cooper PP. Cochrane Collaboration, 2003**		**Items found**
Population		
	'epilepsy'/exp	218,788
	epilep*	228,405
	'seizure'/exp	132,002
	seizure*	211,526
	convuls*	58,772
	fit or fits	143,553
	lennox NEXT/2 gastaut	3,545
	west* NEXT/2 syndrome	1,901
	infant* NEXT/2 spasm	6,938
	hypsarrhythmia	1,468
	1-10 (OR)	508,547
Intervention		
	ketogen*	7,197
	'diet'/exp	282,315
	diet*	984,888
	'ketone'/exp	561,579
	'diet restriction'/exp	118,416
	'diet therapy'/exp	308,786
	fast*	581,868
	13-18 (OR)	2,048,603
Combined sets		
	11 AND 19	33,915
	12 OR 20	37,548
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications) **		
	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,423,158
Limits: publication date, language***		
	[2003-2016]/py AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	[embase]/lim NOT [medline]/lim****	
	20 AND 21 AND 22 AND 23	1,386

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

** Limits for study design was not used in the original search

*** Limits to language was not used in the original search

****

Medline via OvidSP 28 November 2017 **Title: Updated search: Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy (Review)/Martin, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2016**		**Items found**
Intervention: Ketogenic diet and other dietary treatments		
	exp Epilepsy/dh [Diet Therapy]	899
	exp Seizures/dh [Diet Therapy]	191
	1 OR 2	*899*
	exp Diet Therapy/	51828
	exp Fasting/	35055
	(ketogenic$ or diet? or dieting).tw	329377
	4 OR 5 OR 6	386970
Population		
	exp Epilepsy/	155914
	exp Seizures/	51910
	(epilep$ or seizure$ or convuls$).tw.	196984
	8 OR 9 OR 10	227598
	exp *Pre-Eclampsia/ or exp *Eclampsia/	24807
	11 NOT 12	226698
Combined sets		
	7 AND 13	*2822*
	3 OR 14	*2900*
Study types: randomised controlled trials and other trials		
	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. OR (randomi?ed or placebo or randomly).ab.	1071285
	clinical trials as topic.sh.	197037
	trial.ti.	199597
	16 OR 17 OR 18	*1265444*
Limits: humans		
	exp animals/ NOT humans.sh.	4743207
	19 NOT 20	1168825
	15 AND 21	157
	limit 22 to yr="2015 -Current"	46

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or $= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Database via host: Cochrane Library via Wiley 7 August 2018 (CENTRAL) **Title: Uppdateringssökning: Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy (Review)/Martin, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2016**		**Items found**
Intervention		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diet therapy - DH]	31
	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees and with qualifier(s): [Diet therapy - DH]	2
	1 OR 2	33
	MeSH descriptor: [Diet Therapy] explode all trees	5438
	MeSH descriptor: [Fasting] explode all trees	2873
	ketogenic* or diet? or dieting:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	45507
	4 OR 5 OR 6	47675
Population		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2482
	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	941
	epilep* or seizure* or convuls*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9853
	8 OR 9 OR 10	*9883*
Combined sets		
	7 AND 11	201
	3 OR 12	Central/ 191
Limits: publication date		
	from 2015 to 2018	
	13 AND 14	**Central/** 86
	13 AND 14	**CDSR/7** **DARE/0** **HTA/0**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 7 August 2018 **Title: Uppdateringssökning: Övrigt Kost: Ketogenic diet and for epilepsy (Review)/ Levy RG, Cooper PP. Cochrane Collaboration, 2003**		**Items found**
Population		
	'epilepsy'/exp	227,132
	epilep*	237,900
	'seizure'/exp	137,321
	seizure*	221,198
	convuls*	60,174
	fit or fits	152,308
	lennox NEXT/2 gastaut	3,705
	west* NEXT/2 syndrome	1,987
	infant* NEXT/2 spasm	7,363
	hypsarrhythmia	1,535
	1-10 (OR)	532,092
Intervention		
	ketogen*	7,699
	'diet'/exp	297,633
	diet*	1,028,978
	'ketone'/exp	580,201
	'diet restriction'/exp	123,441
	'diet therapy'/exp	321,203
	fast*	610,415
	13-18 (OR)	2,135,725
Combined sets		
	11 AND 19	43,594
	12 OR 20	47,897
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications) **		
	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,723,921
Limits: publication date, language***		
	[2003-2018]/py AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	20 AND 21 AND 22 AND 23	4,910

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

** Sökstrategi för studiedesign användes inte i originalsökningen

*** Avgränsning till språk användes inte i originalsökningen

Medline via OvidSP 7 August 2018 **Title: Uppdateringssökning: Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy (Review)/Martin, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2016**		**Items found**
Intervention		
	exp Epilepsy/dh [Diet Therapy]	726
	exp Seizures/dh [Diet Therapy]	236
	1 OR 2	*889*
	exp Diet Therapy/	49817
	exp Fasting/	33018
	(ketogenic$ or diet? or dieting).tw	318742
	4 OR 5 OR 6	373416
Population		
	exp Epilepsy/	103673
	exp Seizures/	58378
	(epilep$ or seizure$ or convuls$).tw.	190821
	8 OR 9 OR 10	220037
	exp *Pre-Eclampsia/ or exp *Eclampsia/	23535
	11 NOT 12	219186
Combined sets		
	7 AND 13	2779
	3 OR 14	2854
Study types: randomised controlled trials and other trials		
	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. OR (randomi?ed or placebo or randomly).ab.	1012396
	clinical trials as topic.sh.	184325
	trial.ti.	185524
	16 OR 17 OR 18	1195254
Limits: humans		
	exp animals/ NOT humans.sh.	4481373
	19 NOT 20	1101776
	15 AND 21	165
	limit 22 to yr="2015 -2019"	58

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract

.ab,ti. = Abstract or title

.af.= All fields

Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary

.ti. = Title

/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

* = Focus (if found in front of a MeSH-term)

* or $= Truncation (if found at the end of a free text term)

.mp=text, heading word, subject area node, title

Referenser

1. Kverneland, M, Molteberg, E, Iversen, PO, Veierod, MB, Tauboll, E, Selmer, KK, et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. (1528-1167 (Electronic)).
2. Zare, M, Okhovat, AA, Esmaillzadeh, A, Mehvari, J, Najafi, MR, Saadatnia, M. Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. Iran J Neurol. 2017; 16(2):72-7.

Rad: D04b
Tillstånd: Epilepsi, farmakologiskt terapiresistent, barn och ungdomar
Åtgärd: Ketogen kost som tillägg till antiepileptiska läkemedel

Rekommendation

Bör erbjudas	**Kan erbjudas**	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 **5** 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda ketogen kost som tillägg till antiepileptiska läkemedel till barn och ungdomar med farmakologiskt terapiresistent epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en medelstor till stor effekt med måttligt starkt vetenskapligt underlag. Det finns få behandlingsalternativ för tillståndet men denna åtgärd har biverkningar och effekt under en begränsad tid. Åtgärden har en hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår.

Kommentar: Utredning för kirurgi bör övervägas som förstahandsval. Åtgärden avser en strikt ketogen kost.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

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

Ketogen kost har använts som tilläggsbehandling för barn och ungdomar med epilepsi. Majoriteten av de barn och ungdomar som kommer i fråga för behandling med ketogen kost har en mycket svårbehandlad epilepsi och ofta också flera anfallstyper. Behandlingen, som innebär en extremt strikt fettrik diet, kräver en mycket detaljerad instruktion, kontroll och uppföljning av vad personen äter. Ketogen kost ställer stora krav på engagemang från närstående och stöd från ett team av specialister som dietist, läkare och sjuksköterska, särskilt vid initieringen av behandlingen.

I den klassiska ketogena kosten beräknar en dietist ett individuellt kostupplägg för varje barn och tar fram måltidsförslag. Kostregimen kan innehålla olika hög andel fett vilket uttrycks som kvoten fett i förhållande till protein och kolhydrater. Kvoten 4:1 är striktast, men ofta används en lägre kvot på 3:1 eller 2:1. Fettet kan ges i form av långa eller medellånga triglycerider

(long chain triglycerides, LCT respektive medium chain triglycerides, MCT) eller en blandning av dessa.

En mindre strikt variant som ofta används till äldre barn och vuxna är så kallad modifierad Atkinsdiet (MAD). Där komponerar man måltiderna själv men begränsar kraftigt mängden kolhydrater per dag. En annan ännu mindre strikt diet vid epilepsi är så kallad lågt-glykemiskt-index-kost, där mängden kolhydrater är mindre begränsad, men man intar bara kolhydrater med lågt glykemiskt index som ger långsammare blodsockerstegring. I Sverige används framförallt den klassiska ketogena kosten som kan modifieras till lägre kvot än 4:1

I kliniken kan en individanpassad modifierad ketogen kost vara lättare att genomföra än en strikt ketogen kost för att uppnå en så bra tolerans och följsamhet som möjligt. I fall där bedömningen är att ungdomar med god effekt av ketogen kost måste fortsätta med denna behandling efter 18 års ålder, är det viktigt att behandlingen inte behöver avbrytas för att patienten når vuxen ålder.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn och ungdomar med farmakologiskt terapiresistent epilepsi medför ketogen kost som tillägg till antiepileptiska läkemedel, jämfört med fortsatt behandling med antiepileptiska läkemedel och ingen ketogen kost

- att en större andel personer (38 procentenheter) får minst en halvering av anfallsfrekvensen. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Ketogen kost kan till exempel ge biverkningar i form av metabol acidos, lågt blodsocker, förhöjda blodfetter, njursten och symtom från mag-tarmkanalen.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 4 randomiserade kontrollerade studier [1-4]. Slutsatserna för antal patienter med minst 50 procent reduktion av anfallsfrekvens från baslinjen baseras på 385 barn och ungdomar (ålder 2–18 år) [1-4]. Interventionsgrupperna fick ketogen kost i tillägg till antiepileptiska läkemedel. Kontrollgrupperna fick enbart antiepileptiska läkemedel.

Olika varianter av ketogen kost har använts. I Lambrechts et al [1] användes huvudsakligen MCT, i Sharma et al [3, 4] enbart MAD, medan i Neal et al [2] fick hälften klassisk (LCT) och hälften MCT. De inkluderade studierna har rapporterat att ketogen kost gav biverkningar i form av förstoppning hos en stor andel av deltagarna [1, 3]. Kräkningar, kraftlöshet, hunger, anorexia, diarré, smärtor i magregionen, trötthet, nedre luftvägsinfektioner och metabol störning var andra rapporterade biverkningar. Biverkningar av ketogen kost på längre sikt har inte utvärderats i de inkluderade studierna. En sammanvägd bedömning av rapporterade biverkningar var inte möjlig att genomföra då de inte var rapporterade på samma sätt i de ingående studierna.

Det vetenskapliga underlaget är inte tillräckligt för att rekommendera en viss typ av ketogen kost.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna utifrån de uppställda urvalskriterierna.

Hälsoekonomisk bedömning

Ketogen kost som tillägg till behandling med antiepileptiska läkemedel jämfört med fortsatt behandling med antiepileptiska läkemedel vid farmakologiskt terapiresistent epilepsi hos barn bedöms ha en hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Denna slutsats bedöms ha hög osäkerhet då en relevant känslighetsanalys ger en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår och det är oklart hur högre effekt och kostnader i Sverige påverkar kostnadseffektiviteten. De använda livskvalitetsvikterna utgår från en väsentligt annorlunda population, vilket också bidrar till den höga osäkerheten. Underlaget bestod av endast en publicerad modellstudie av medelhög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes juni 2016, november 2017, augusti 2018. Litteratursökningen gjordes för hela populationen barn, ungdomar och vuxna. Underlagen har sedan delats för populationerna barn och ungdomar och ett för vuxna.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen	1 548
Abstracts som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå	132
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och som ingår i underlaget för de aktuella frågeställningarna	6

Tabellering av inkluderade studier

First author Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments

Lambrechts 2017 [1] Netherlands	RCT	57 children and adolescents (1–18 years) with pharmaco-resistant epilepsy not eligible for surgery.	Ketogenic diet (KD) n = 29, for 4 months in addition to continued AED treatment. <u>KD group</u> Age (mean) = 7 years 8 months Duration of epilepsy (mean) = 5 years and 4 months	Control group (C) n = 28, continued AED treatment. <u>C group</u> Age (mean) = 8 years 1 months Duration of epilepsy (mean) = 6 years and 2 months	**Responders; n (%) (≥50% reduction in seizure frequency from baseline) at 4 months (ITT):** KD=13 (45%) C=4 (14%) **Calculated results:** RR (CI 95%)= 3.14 (1.16, 8.47) RD (CI 95%)= 0.31 (0.08, 0.53) **>90% reduction in seizure frequency from baseline; n (%)at 4 months (ITT):** KD=6 (21%) C=3 (11%) **Adverse events at 4 months in KD group (n=23):** Gastrointestinal symptoms (p=0.021).	Numbers included in the table are recalculated from reported results to ITT.

Sharma et al 2013 [3] India	RCT	102 children (2–14 years) with pharmaco-resistant epilepsy and with daily seizures.	Modified Atkins diet (MAD); n = 50, for 3 months in addition to continued AED treatment. <u>MAD group</u> Age (mean ± SD) = 4.7 ± 2.8 years Male=41 (82%) Female=9 (18%) Duration of epilepsy in years (mean ± SD) = 3.4 ± 2.1	Control group (C); n = 52, continued AED treatment. <u>C group</u> Age (mean ± SD) = 5.2 ± 3.3 years Male=37 (71%) Female=15 (29%) Duration of epilepsy in years (mean ± SD) = 3.3 ± 1.9	**Responders; % (>50% reduction in seizure frequency from baseline) at 3 months (ITT):** MAD=52% C=11.5% p=0.001 **Calculated results:** RR (CI 95%)= 4.51(2.03, 10.01) RD (CI 95%)= 0.40 (0.24, 0.57) **>90% reduction in seizure frequency from baseline; % at 3 months (ITT):** MAD= 30% C=7.7% p=0.001 **Adverse events in MAD group (n=50):** Constipation (46%), anorexia (18%), vomiting (10%), lethargy (6%), lower respiratory tract infections (4%), hyperammonemic encephalopathy (2%).	

Neal 2008 [2] UK	RCT	145 children (2–16 years) with pharmaco-resistant epilepsy and at least daily seizures.	Ketogenic diet (KD), (n = 73) for 3 months in addition to continued AED treatment. <u>KD group</u> 2–6 years of age= 37 (51%) 7–11 years of age= 27 (37%) 12–16 years of age= 9 (12%) Male=38 (52%) Female=35 (48%) Mean duration of epilepsy = not reported	Control group (C), (n =72), continued AED treatment. <u>C group</u> 2–6 years of age= 29 (40%) 7–11 years of age= 32 (44%) 12–16 years of age= 11 (15%) Male=38 (53%) Female=34 (47%) Mean duration of epilepsy = not reported	**Responders; n (%) (≥50% reduction in seizure frequency from baseline) at 3 months (ITT):** KD=28 (38%) C=4 (6%) Calculated results: RR (CI 95%)= 6.90 (2.55, 18.69) RD (CI 95%)= 0.33 (0.20, 0.45) **>90% reduction in seizure frequency from baseline; % at 3 months** KD=7% C=0% **Adverse events at 3 months in KD group (n=55):** Vomiting (24%), diarrhoea (13%), abdominal pain (9%), constipation (33%), lack of energy (24%), hunger (22%).	Numbers included in the table are recalculated from reported results to ITT.

Sharma 2016 [4] India	RCT	81 children (2–14 years) with pharmaco-resistant epilepsy and with daily seizures.	Simplified modified Atkins diet (sMAD; n = 41) for 3 months in addition to continued AED treatment. <u>sMAD group</u> Age (mean ± SD) = 5.6 ± 3.4 years Male=34 (81%) Female=7 (19%) Age at onset of epilepsy in months (mean ± SD) = 17 ± 14.5	Control group (C); (n = 40), continued AED treatment. <u>C group</u> Age (mean ± SD) = 4.8±3 years Male=30 (75%) Female=10 (25%) Age at onset of epilepsy in months (mean ± SD) = 13.1 ± 13.1	**Responders; % (>50% reduction in seizure frequency from baseline) at 3 months (ITT):** sMAD=56.1% C=7.5% p<0.0001 Calculated results: RR (CI 95%)=7.48 [2.44 to 22.96] RD (CI 95%)=0.49 [0.31 to 0.66] **>90% reduction in seizure frequency from baseline; % at 3 months (ITT):** sMAD= 19.5% C=5% p=0.09 <u>Adverse events at 3 months in sMAD (n=36):</u> Constipation (16.6%), lethargy (8.3%), anorexia (8.3%), weight loss (13.8%), intercurrent infections (2.7%).	

C= control; ITT=Intention-To-Treat; MAD=modified Atkins diet; p=probability value; RCT= randomized controlled study; SD= standard deviation; sMAD=simplified modified Atkins diet; RR= relative risk; RD=risk difference

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad* (intervention – kontroll) (95% KI)	Relativ skillnad* (intervention/kontroll) (95 % KI)	Evidensstyrka
Andel patienter (barn) med ≥50 % anfallsreduktion	Intervention: ketogen kost Kontroll: ingen ketogen kost Randomiserade studier: 385 (4)	0,38 (0,30 till 0,46)	5,01 (3,11 till 8,08)	Måttlig[1] +++

*Absolut skillnad mellan andelar brukar kallas ”absolute risk reduction (ARR)” eller ”risk difference (RD)”. Relativ skillnad mellan andelar brukar kallas ”risk ratio (RR)” eller ”relative risk (RR)”.

[1] GRADE: –1 studiekvalitet, –1 överförbarhet, +1 effektstorlek Ingen studie var blindad. Ett litet antal deltagare som kanske inte är representativt.

[2]GRADE: –3 Skillnaderna är inte statistiskt säkerställda

KI= konfidensintervall

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL) **Title: Uppdateringssökning: Övrigt Kost: Ketogenic diet and for epilepsy (Review)/ Levy RG, Cooper PP. Cochrane Collaboration, 2003****		
	Search terms	Items found
Intervention		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diet therapy - DH]	27
2	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees and with qualifier(s): [Diet therapy - DH]	2
3	1 OR 2	27
4	MeSH descriptor: [Diet Therapy] explode all trees	4656
5	MeSH descriptor: [Fasting] explode all trees	2516
6	ketogenic* or diet? or dieting:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32285
7	4 OR 5 OR 6	34192
Population		
8	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2449
9	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	553
10	epilep* or seizure* or convuls*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2787
11	8 OR 9 OR 10	7305
Combined sets		
12	7 AND 11	107
13	3 OR 12	Central/ 101
Limits: publication date		
14	from 2015 to 2016	
15	13 AND 14	Central/ 11

**Databasen Embase användes inte vid den ursprungliga sökningen för översikten utan har lagts till vid SBUs (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) uppdateringssökning.

Embase via Elsevier 30 June 2016 **Title: Uppdateringssökning: Övrigt Kost: Ketogenic diet and for epilepsy (Review)/ Levy RG, Cooper PP. Cochrane Collaboration, 2003****		
	Search terms	Items found
Population		
1	'epilepsy'/exp	202,704
2	epilep*	210,503
3	'seizure'/exp	121,884
4	seizure*	193,283
5	convuls*	56,454
6	fit or fits	126,299
7	lennox NEXT/2 gastaut	3,235
8	west* NEXT/2 syndrome	1,773
9	infant* NEXT/2 spasm	6,179
10	hypsarrhythmia	1,338
11	1-10 (OR)	463,491
Intervention		
12	ketogen*	6,273
13	'diet'/exp	252,924
14	diet*	896,092
15	'ketone'/exp	481,545
16	'diet restriction'/exp	107,882
17	fast*	522,820
18	13-17 (OR)	1,779,432
Combined sets		
19	11 AND 18	33,915
20	12 OR 19	37,548
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications) **		
21	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,423,158

Embase via Elsevier 30 June 2016 **Title: Uppdateringssökning: Övrigt Kost: Ketogenic diet and for epilepsy (Review)/ Levy RG, Cooper PP. Cochrane Collaboration, 2003****		
Limits: publication date, language***		
22	[2003-2016]/py AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
23	[embase]/lim NOT [medline]/lim****	
24	20 AND 21 AND 22 AND 23	1, 024

**Databasen Embase användes inte vid den ursprungliga sökningen för översikten utan har lagts till vid SBUs (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) uppdateringssökning.

Medline via OvidSP 20 June 2016 **Title: Uppdateringssökning: Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy (Review)/Martin, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2016**		
	Search terms	Items found
Intervention		
1	exp Epilepsy/dh [Diet Therapy]	766
2	exp Seizures/dh [Diet Therapy]	159
3	1 OR 2	766
4	exp Diet Therapy/	46186
5	exp Fasting/	31232
6	(ketogenic$ or diet? or dieting).tw	284549
7	4 OR 5 OR 6	336599
Population		
8	exp Epilepsy/	141358
9	exp Seizures/	46884
10	(epilep$ or seizure$ or convuls$).tw.	174111
11	8 OR 9 OR 10	202835
12	exp *Pre-Eclampsia/ or exp *Eclampsia/	21797
13	11 NOT 12	202039
Combined sets		
14	7 AND 13	2412
15	3 OR 14	2483
Study types: randomised controlled trials and other trials		
16	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. OR (randomi?ed or placebo or randomly).ab.	898089

Medline via OvidSP 20 June 2016 Title: Uppdateringssökning: Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy (Review)/Martin, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2016		
17	clinical trials as topic.sh.	177708
18	trial.ti.	156753
19	16 OR 17 OR 18	1070637
Limits: humans		
20	exp animals/ NOT humans.sh.	4266892
21	19 NOT 20	988230
22	15 AND 21	133
23	limit 22 to yr="2015 -Current"	26

Cochrane Library via Wiley 29 November 2017 (CDSR, DARE, HTA, CENTRAL) Title: Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy (Review)/Martin, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2016 (updated search)		Items found
Intervention: Diet therapy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diet therapy - DH]	30
	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees and with qualifier(s): [Diet therapy - DH]	2
	1 OR 2	30
	MeSH descriptor: [Diet Therapy] explode all trees	5185
	MeSH descriptor: [Fasting] explode all trees	2746
	ketogenic* or diet? or dieting:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	40102
	4 OR 5 OR 6	42086
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2611
	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	612
	epilep* or seizure* or convuls*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8644
	8 OR 9 OR 10	8664
Combined sets		
	7 AND 11	164

	3 OR 12	Central/ 154
Limits: publication date		
	from 2015 to 2017	
	13 AND 14	Central/ 58
	13 AND 14**	CDSR/7 DARE/0 HTA/0

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”** The original search did not include systematic reviews
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 28 November 2017 **Title: Updated search: Ketogenic diet and for epilepsy (Review)/ Levy RG, Cooper PP. Cochrane Collaboration, 2003**		**Items found**
Population		
	'epilepsy'/exp	218,788
	epilep*	228,405
	'seizure'/exp	132,002
	seizure*	211,526
	convuls*	58,772
	fit or fits	143,553
	lennox NEXT/2 gastaut	3,545

	west* NEXT/2 syndrome	1,901
	infant* NEXT/2 spasm	6,938
	hypsarrhythmia	1,468
	1-10 (OR)	508,547
Intervention		
	ketogen*	7,197
	'diet'/exp	282,315
	diet*	984,888
	'ketone'/exp	561,579
	'diet restriction'/exp	118,416
	'diet therapy'/exp	308,786
	fast*	581,868
	13-18 (OR)	2,048,603
Combined sets		
	11 AND 19	33,915
	12 OR 20	37,548
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications) **		
	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,423,158
Limits: publication date, language***		
	[2003-2016]/py AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	[embase]/lim NOT [medline]/lim****	
	20 AND 21 AND 22 AND 23	1,386

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

** Limits for study design was not used in the original search

*** Limits to language was not used in the original search

****

Medline via OvidSP 28 November 2017 **Title: Updated search: Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy (Review)/Martin, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2016**		**Items found**
Intervention: Ketogenic diet and other dietary treatments		
	exp Epilepsy/dh [Diet Therapy]	899
	exp Seizures/dh [Diet Therapy]	191
	1 OR 2	*899*
	exp Diet Therapy/	51828
	exp Fasting/	35055
	(ketogenic$ or diet? or dieting).tw	329377
	4 OR 5 OR 6	386970
Population		
	exp Epilepsy/	155914
	exp Seizures/	51910
	(epilep$ or seizure$ or convuls$).tw.	196984
	8 OR 9 OR 10	227598
	exp *Pre-Eclampsia/ or exp *Eclampsia/	24807
	11 NOT 12	226698
Combined sets		
	7 AND 13	*2822*
	3 OR 14	*2900*
Study types: randomised controlled trials and other trials		
	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. OR (randomi?ed or placebo or randomly).ab.	1071285
	clinical trials as topic.sh.	197037

	trial.ti.	199597
	16 OR 17 OR 18	*1265444*
Limits: humans		
	exp animals/ NOT humans.sh.	4743207
	19 NOT 20	1168825
	15 AND 21	157
	limit 22 to yr="2015 -Current"	46

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract
.ab,ti. = Abstract or title
.af.= All fields
Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary
.ti. = Title
/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
* = Focus (if found in front of a MeSH-term)
* or $= Truncation (if found at the end of a free text term)
.mp=text, heading word, subject area node, title

Database via host: Cochrane Library via Wiley 7 August 2018 (CENTRAL) **Title: Uppdateringssökning: Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy (Review)/Martin, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2016**		**Items found**
Intervention		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Diet therapy - DH]	31
	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees and with qualifier(s): [Diet therapy - DH]	2
	1 OR 2	33
	MeSH descriptor: [Diet Therapy] explode all trees	5438
	MeSH descriptor: [Fasting] explode all trees	2873
	ketogenic* or diet? or dieting:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	45507
	4 OR 5 OR 6	47675

Population		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2482
	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	941
	epilep* or seizure* or convuls*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9853
	8 OR 9 OR 10	*9883*
Combined sets		
	7 AND 11	201
	3 OR 12	Central/ 191
Limits: publication date		
	from 2015 to 2018	
	13 AND 14	**Central/** 86
	13 AND 14	**CDSR/7 DARE/0 HTA/0**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[AU] = Author
[MAJR] = MeSH Major Topic
[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
[TI] = Title
[TIAB] = Title or abstract
[TW] = Text Word
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 7 August 2018 **Title: Uppdateringssökning: Övrigt Kost: Ketogenic diet and for epilepsy (Review)/ Levy RG, Cooper PP. Cochrane Collaboration, 2003**		**Items found**
Population		
	'epilepsy'/exp	227,132
	epilep*	237,900
	'seizure'/exp	137,321
	seizure*	221,198
	convuls*	60,174
	fit or fits	152,308
	lennox NEXT/2 gastaut	3,705
	west* NEXT/2 syndrome	1,987
	infant* NEXT/2 spasm	7,363
	hypsarrhythmia	1,535
	1-10 (OR)	532,092
Intervention		
	ketogen*	7,699
	'diet'/exp	297,633
	diet*	1,028,978
	'ketone'/exp	580,201
	'diet restriction'/exp	123,441
	'diet therapy'/exp	321,203
	fast*	610,415
	13-18 (OR)	2,135,725
Combined sets		
	11 AND 19	43,594
	12 OR 20	47,897
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications) **		

	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,723,921
Limits: publication date, language***		
	[2003-2018]/py AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	20 AND 21 AND 22 AND 23	4,910

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

** Sökstrategi för studiedesign användes inte i originalsökningen

*** Avgränsning till språk användes inte i originalsökningen

Medline via OvidSP 7 August 2018 **Title: Uppdateringssökning: Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy (Review)/Martin, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2016**		**Items found**
Intervention		
	exp Epilepsy/dh [Diet Therapy]	726
	exp Seizures/dh [Diet Therapy]	236
	1 OR 2	*889*
	exp Diet Therapy/	49817
	exp Fasting/	33018
	(ketogenic$ or diet? or dieting).tw	318742
	4 OR 5 OR 6	373416
Population		
	exp Epilepsy/	103673
	exp Seizures/	58378
	(epilep$ or seizure$ or convuls$).tw.	190821

	8 OR 9 OR 10	220037
	exp *Pre-Eclampsia/ or exp *Eclampsia/	23535
	11 NOT 12	219186
Combined sets		
	7 AND 13	2779
	3 OR 14	2854
Study types: randomised controlled trials and other trials		
	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. OR (randomi?ed or placebo or randomly).ab.	1012396
	clinical trials as topic.sh.	184325
	trial.ti.	185524
	16 OR 17 OR 18	1195254
Limits: humans		
	exp animals/ NOT humans.sh.	4481373
	19 NOT 20	1101776
	15 AND 21	165
	limit 22 to yr="2015 -2019"	58

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. =Abstract
.ab,ti. = Abstract or title
.af.= All fields
Exp= Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
.sh.= Term from the Medline controlled vocabulary
.ti. = Title
/ = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
* = Focus (if found in front of a MeSH-term)
* or $= Truncation (if found at the end of a free text term)
.mp=text, heading word, subject area node, title

Referenser

1. Lambrechts, DA, de Kinderen, RJ, Vles, JS, de Louw, AJ, Aldenkamp, AP, Majoie, HJ. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. Acta Neurol Scand. 2017; 135(2):231-9.
2. Neal, EG, Chaffe, H, Schwartz, RH, Lawson, MS, Edwards, N, Fitzsimmons, G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2008; 7(6):500-6.
3. Sharma, S, Sankhyan, N, Gulati, S, Agarwala, A. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. Epilepsia. 2013; 54(3):481-6.
4. Sharma, S, Goel, S, Jain, P, Agarwala, A, Aneja, S. Evaluation of a simplified modified Atkins diet for use by parents with low levels of literacy in children with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. Epilepsy Res. 2016; 127:152-9.
5. Gaig, C, Iranzo, A, Tercero, A, Herman, ST, Santamaria, J. Stimulus-induced generalized epileptiform discharges: an unrecognized EEG pattern in refractory nonconvulsive status epilepticus. Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society. 2014; 31(6):580-5.
6. Kverneland, M, Molteberg, E, Iversen, PO, Veierod, MB, Tauboll, E, Selmer, KK, et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. (1528-1167 (Electronic)).
7. Zare, M, Okhovat, AA, Esmaillzadeh, A, Mehvari, J, Najafi, MR, Saadatnia, M. Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. Iran J Neurol. 2017; 16(2):72-7.

Rad: D05
Tillstånd: Epilepsi, farmakologiskt terapiresistent, ej aktuell för annan epilepsikirurgisk åtgärd, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Vagusnervstimulering (VNS) som tillägg till antiepileptiska läkemedel

Rekommendation

Bör erbjudas	**Kan erbjudas**	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 **7**	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda vagusnervstimulering (VNS) som tillägg till antiepileptiska läkemedel till barn, ungdomar och vuxna med farmakologiskt terapiresistent epilepsi som ej är aktuella för annan epilepsikirurgisk åtgärd.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en liten till måttlig positiv effekt på anfallsfrekvens med begränsat till måttligt starkt vetenskapligt underlag. Det finns klinisk erfarenhet av åtgärden för barn och ungdomar, och få behandlingsalternativ vid tillståndet. Åtgärden har hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår.

Kommentar: Vid tillståndet har avancerad utredning för epilepsikirurgi en högre prioritet och bör övervägas som förstahandsval.

Åtgärden har funnits länge utan att rätt indikation har kunnat identifieras.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Även om de flesta som får epilepsi blir hjälpta av läkemedel är det många som fortsätter att ha anfall trots behandling. En del kan ha anfall med årslånga mellanrum medan några kan ha så svår epilepsi att de får anfall flera gånger varje dag. Om en person har provat två adekvata läkemedel i relevanta doser, ensamt eller i kombination, utan att bli anfallsfri, har personen så kallad farmakologiskt terapiresistent epilepsi. När epilepsikirurgi inte är möjligt kan andra behandlingsåtgärder övervägas.

En möjlig tilläggsbehandling vid farmakologiskt terapiresistent epilepsi är vagusnervstimulering (VNS). VNS innebär att en liten medicinteknisk apparat, liknande en pacemaker, regelbundet sänder elektriska impulser via en inopererad elektrod till den vänstra vagusnerven i halsen. Signalerna från denna pulsgenerator, pacemaker, når via vagusnerven hjärnan och bromsar nervcellsaktivitet som kan ge upphov till epileptiska anfall. Ändamålet med VNS-behandlingen är att minska antalet anfall, reducera anfallens längd och minska anfallens svårighetsgrad.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Vagusnervstimulering som tillägg till läkemedelsbehandling vid läkemedelsresistent epilepsi hos ungdomar och vuxna ger, jämfört med endast läkemedelsbehandling

- en större andel personer med minst en halvering av anfallsfrekvensen. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av VNS på anfallsfrekvens hos barn med farmakologiskt terapiresistent epilepsi som inte är aktuella för annan epilepsikirurgisk åtgärd när endast barn studeras.

Studierna i detta underlag har mätt anfallsreduktion med 50 procent eller mer, inte anfallsfrihet. Även en 50 procentig reduktion av anfallsfrekvensen kan vara av klinisk betydelse om det inte går att uppnå anfallsfrihet.

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

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

VNS kan till exempel ge biverkningar i form av röstförändringar, hosta eller heshet, dyspné, smärta och domningar runt ärret och i halsmusklerna och infektion i ärret.

En registerstudie utan kontrollgrupp rapporterar att 3,9 procent av patienterna fick operera om implantatet inom ett år, efter ytterligare ett år tillkom 3,2 procent [1]. Inom de första 30 dagarna hade mindre än 2 procent av patienterna någon form av komplikation.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 3 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna för anfallsreduktion med mer än 50 procent baseras på 348 barn, ungdomar och vuxna. Interventionsgrupperna och kontrollgrupperna fick båda inplanterade vagusnervstimulatorer. Interventionsgruppen fick hög stimulering av vagusnerven medan kontrollgruppen fick låg stimulering.

Endast en studie i underlaget inkluderar barn under 12 år. Dessa barn är 4 år eller äldre. Studien är liten och visar inte på någon effekt av VNS på anfallsreduktion. De två andra studierna visar på en effekt av VNS på anfallsreduktion men har inte med barn under 12 år utan endast äldre barn samt ungdomar och vuxna. Det vetenskapliga underlaget är därför otillräckligt för att bedöma effekten av VNS på anfallsreduktion för barn.

Studierna i underlaget har en behandlingstid på 12 till 20 veckor. Effekterna som redovisas avser alltså relativt korta behandlingstider och det saknas data på hur effekten ser ut på längre sikt.

En studie av Kalanithi et al. har exkluderats då den är en registerstudie utan kontrollgrupp [1]. Studien har dock använts för att beskriva biverkningar och oönskade effekter av åtgärden.

Saknas någon information i studierna?

Det saknas studier med behandlingstider längre än 20 veckor. Det saknas även studier som studerar anfallsfrihet.

Hälsoekonomisk bedömning

VNS som tillägg till behandling med antiepileptiska läkemedel jämfört med fortsatt behandling med antiepileptiska läkemedel vid farmakologiskt terapiresistent epilepsi hos barn och ungdomar bedöms ha en hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Denna slutsats bedöms ha hög osäkerhet då en relevant känslighetsanalys ger en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår samtidigt som ett längre tidsperspektiv skulle kunna innebära en lägre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Använda livskvalitetsvikter utgår från en väsentligt annorlunda population, vilket också bidrar till den höga osäkerheten. Underlaget bestod av endast en publicerad modellstudie av medelhög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden.

Kostnadseffektiviteten för vuxna har inte kunnat bedömas.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i augusti 2016 och november 2017.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen	2438
Abstracts som bedömdes relevanta utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå	210
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget för aktuell frågeställning	3

Tabellering av inkluderade studier

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
	Klinkenberg et al. 2012 [2] Nether-lands	RCT	41 children (23 males; 4–18 years old, mean age = 11) with medically refractory epilepsy despite adequate and stable AED concentrations.	High-output stimulation with VNS (n = 21) as an addition to AED therapy for 20 weeks. Age (mean years; months) = 10;11 Male (n)= 11 Female (n) = 10 Duration of epilepsy (mean years; months) = 7;8	Low-output-stimulation with VNS (n=20) as an addition to AED therapy for 20 weeks. Age (mean years; months) = 11;6 Male (n) = 12 Female(n) = 8 Duration of epilepsy (mean years; months) = 9;5	Reduction in seizure frequency >50 % of baseline; at end of blinded phase Intervention (n = 19): 3 (16 %) Control (n = 19): 4 (21 %) Calculated results RR (CI 95%)= 0.75 (0.19, 2.91)	Only the blinded phase of the study is included here.
	Handforth et al. 1998	RCT	254 patients (105 females, 13–60 years) with at least 6	High-output stimulation with VNS (n = 94; 49 male; mean	Low-output stimulation with VNS (n = 102; 59 female; mean age = 34.2 ± 10.1) as	Reduction in seizure frequency >50 % of baseline; during treatment period	

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
	[3] USA (20 centers)		partial-onset seizures over 30 days involving complex partial or secondarily generalized seizures.	age = 32.1 ± 10.8) as an addition to AED therapy for 12 to 16 weeks. Age (mean ± SD) = 34.2 ± 10.1 Male (%) = 42.7 Female (%) = 57.3 Duration of epilepsy (mean years ± SD) = 23.7 ± 10.8	an addition to AED therapy for 16 weeks. Age (mean ± SD) = 32.1 ± 10.8 Male (%) = 51.6 Female (%) = 48.4 Duration of epilepsy (mean years ± SD) = 22.1 ± 11.5	Intervention (n =94): 22 (23.4 %) Control (n = 102): 16 (15.7 %) Calculated results RR (CI 95%)= 1.49 (0.84, 2.66)	
	The VNS Study Group 1995 [4] North America and Europe (17 centers)	RCT	114 patients (≥ 12 years)	High-output stimulation with VNS (n =54; male = 61 %; mean age = 33.1) as an addition to AED therapy for 14 weeks. Age (mean) = 33.1 Male (%) = 61 Duration of epilepsy (mean years) = 23.1	Low-output stimulation with VNS (n = 60; male = 63 %; mean age = 33.5) as an addition to AED therapy for 14 weeks. Age (mean) = 33.5 Male (%) = 63 Duration of epilepsy (mean years) = 20.0	Reduction in seizure frequency >50 %: during the final 12 weeks Intervention (n = 54): 17 (31 %) Control (n = 60): 8 (13 %) Calculated results: RR (CI 95%)= 2.36 (1.11, 5.03)	Only the blinded phase of the study is included here.

RCT: Randomized controlled trial; RR: risk ratio; SD: standard deviation

Summering av effekt och evidensstyrka

Andel patienter (barn) med ≥50 % anfallsreduktion	Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad* (intervention – kontroll) (95% KI)	Relativ skillnad* (intervention / kontroll) (95% KI)
Andel patienter (vuxna, unga) med ≥50 % anfallsreduktion	Intervention: VNS Kontroll: ingen VNS 310 (2)	0,12 (0,02 till 0,22)	1,77 (1,12 till 2,80)	Måttligt starkt[2] +++
Andel patienter (vuxna, unga, barn) med ≥50 % anfallsreduktion	Intervention: VNS Kontroll: ingen VNS 310 (3)	0,09 (–0,01 till 0,20)	1,61 (1,00 till 2,60)	Otillräcklig[3] +

*Absolut skillnad mellan andelar brukar kallas ”absolute risk reduction (ARR)” eller ”risk difference (RD)”. Relativ skillnad mellan andelar brukar kallas ”risk ratio (RR)” eller ”relative risk (RR)”.

[1]GRADE: –3 endast en studie.

[2]GRADE: –1 för bristande precision.

[3]GRADE: skillnaden är inte statistiskt säkerställd OR ger 1,81 (KI 95 %, 0,98 till 3,36). KI=konfidensintervall

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 24 August 2016 (CENTRAL)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2453
2	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantile next spasm*:ti,ab,kw	7281
3	1 OR 2	7281
Intervention: Electric stimulation therapy		
4	MeSH descriptor: [Deep Brain Stimulation] explode all trees	237
5	MeSH descriptor: [Transcranial Direct Current Stimulation] explode all trees	100
6	MeSH descriptor: [Vagus Nerve Stimulation] explode all trees	43
7	MeSH descriptor: [Transcutaneous Electric Nerve Stimulation] explode all trees	1423
8	MeSH descriptor: [Transcranial Magnetic Stimulation] explode all trees	1063
9	stimul*:ti or electrostimulat* or neurostimulat* or neuromodulat*:ti,ab,kw or (stimul*) near/4 (nerve or brain or vagus or vagal or trigeminus or trigeminal or transcranial or electric* or magnetic or responsive):ti,ab,kw	20905
10	4 – 9 (OR)	21343
Combined sets		
11	3 AND 10	Central/ 390

Embase via Elsevier 24 August 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/mj	135,642
2	epileptic*:ab,ti OR epileps*:ab,ti OR seizure:ab,ti OR seizures:ab,ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	240,138
3	1 OR 2	259,536
Intervention: Electric stimulation therapy		
4	'nerve stimulation'/de OR 'brain depth stimulation'/exp OR 'transcranial magnetic stimulation'/exp OR 'transcranial electrical stimulation'/exp OR 'transcranial direct current stimulation'/exp OR 'transcutaneous nerve stimulation'/exp OR 'vagus nerve stimulation'/exp	88,646
5	stimul*:ti	285,009
6	electrostimulat*:ab,ti OR neurostimulat*:ab,ti OR neuromodulat*:ab,ti	22,031
7	(stimul* NEAR/4 (nerve OR brain OR vagus OR vagal OR trigeminus OR trigeminal OR transcranial OR electric* OR magnetic OR responsive)):ab,ti	145,224
8	4-7 (OR)	415,069
Combined sets		
9	3 AND 8	11,775

Embase via Elsevier 24 August 2016		
Study types:		
10	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de	1,565,078
11	(randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial*):ab,ti	139,571
12	(clinical NEAR/4 trial*):ab,ti	371,894
13	rct:ab,ti	21,237
14	'random allocation':ab,ti OR 'randomly allocated':ab,ti OR placebo*:ab,ti OR sham*:ab,ti	357,661
15	(allocated NEAR/2 random):ab,ti	884
16	((single OR double OR treble OR triple) NEXT/1 blind*):ab,ti	186,341
17	random*:ti	188,696
18	10 – 17 (OR)	1,970,877
Limits: language, human studies		
19	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	25,264,598
20	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,018,760
21	(9 AND 18 AND 19) NOT 20	1,149

PubMed via NLM 24 August 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	"Epilepsy"[Mesh]	142261
2	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	174925
3	1 OR 2	201292
Intervention: Electric stimulation therapy		
4	"Deep Brain Stimulation"[Mesh] OR "Transcranial Direct Current Stimulation"[Mesh] OR "Vagus Nerve Stimulation"[Mesh] OR "Transcutaneous Electric Nerve Stimulation"[Mesh] OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh:NoExp] OR "Transcranial Magnetic Stimulation"[MeSH]	39882
5	stimul*[ti]	244979
6	electrostimulat*[tiab] OR neurostimulat*[tiab] OR neuromodulat*[tiab]	16990
7	((stimul*[tiab]) AND (nerve[tiab] or brain[tiab] or vagus[tiab] or vagal[tiab] or trigeminus[tiab] or trigeminal[tiab] or transcranial[tiab] or electric*[tiab] or magnetic[tiab] or responsive[tiab]))	254027
8	4-7 (OR)	455375
Combined sets		
9	3 AND 8	10643
Study types: randomised controlled trials and other trials (filter: PubMed clinical queries, therapy, broad) *		
10	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	4695273
Limits: language, publication type, human studies		
11	English; Danish; Norwegian; Swedish	

PubMed via NLM 24 August 2016		
12	"Editorial" [Publication Type] OR "Comment" [Publication Type] OR "Letter" [Publication Type]	1506489
13	(("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh])	
14	(9 AND 10 AND 11) NOT (12 OR 13)	1789

*Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. BMJ 2005;330(7501):1179.

Cochrane Library via Wiley 15 November 2017 (CENTRAL) **Title: Epilepsy - Electric stimulation therapy** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2611
	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantile next spasm*:ti,ab,kw	8572
	1 OR 2	*8584*
Intervention: Electric stimulation therapy		
	MeSH descriptor: [Deep Brain Stimulation] explode all trees	271
	MeSH descriptor: [Transcranial Direct Current Stimulation] explode all trees	266
	MeSH descriptor: [Vagus Nerve Stimulation] explode all trees	65
	MeSH descriptor: [Transcutaneous Electric Nerve Stimulation] explode all trees	1622
	MeSH descriptor: [Transcranial Magnetic Stimulation] explode all trees	1202
	stimul*:ti or electrostimulat* or neurostimulat* or neuromodulat*:ti,ab,kw or (stimul*) near/4 (nerve or brain or vagus or vagal or trigeminus or trigeminal or transcranial or electric* or magnetic or responsive):ti,ab,kw	24165
	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	*24165*
Combined sets		
	3 AND 10	Central/ 473

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 15 November 2017 **Title: Epilepsy - Electric stimulation therapy** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/mj	142,338
	epileptic*:ab,ti OR epileps*:ab,ti OR seizure:ab,ti OR seizures:ab,ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	257,781
	1 OR 2	277,874
Intervention: Electric stimulation therapy		
	'nerve stimulation'/de OR 'brain depth stimulation'/exp OR 'transcranial magnetic stimulation'/exp OR 'transcranial electrical stimulation'/exp OR 'transcranial direct current stimulation'/exp OR 'transcutaneous nerve stimulation'/exp OR 'vagus nerve stimulation'/exp	97,417
	stimul*:ti	298,132
	electrostimulat*:ab,ti OR neurostimulat*:ab,ti OR neuromodulat*:ab,ti	24,460
	(stimul* NEAR/4 (nerve OR brain OR vagus OR vagal OR trigeminus OR trigeminal OR transcranial OR electric* OR magnetic OR responsive)):ab,ti	156,580
	4 OR 5 OR 6 OR 7	*437,596*
Combined sets		
	3 AND 8	*12,696*
Study types: randomised controlled trials and other trials		
	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de	1,565,078
	(randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial*):ab,ti	139,571
	(clinical NEAR/4 trial*):ab,ti	371,894
	rct:ab,ti	21,237
	'random allocation':ab,ti OR 'randomly allocated':ab,ti OR placebo*:ab,ti OR sham*:ab,ti	357,661
	(allocated NEAR/2 random):ab,ti	884
	((single OR double OR treble OR triple) NEXT/1 blind*):ab,ti	186,341
	random*:ti	188,696
	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	*2,236,783*
Limits: language, human studies		
	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,333,793
	(9 AND 18 AND 19) NOT 20	1,297

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 15 November 2017 **Title: Epilepsy - Electric stimulation therapy** **Search terms**		**Items found**
Population: Epilepsy		
	"Epilepsy"[Mesh]	146144
	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	184737
	1 OR 2	211355
Intervention: Electric stimulation therapy		
	"Deep Brain Stimulation"[Mesh] OR "Transcranial Direct Current Stimulation"[Mesh] OR "Vagus Nerve Stimulation"[Mesh] OR "Transcutaneous Electric Nerve Stimulation"[Mesh] OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh:NoExp] OR "Transcranial Magnetic Stimulation"[MeSH]	42040
	stimul*[ti]	253724
	electrostimulat*[tiab] OR neurostimulat*[tiab] OR neuromodulat*[tiab]	18646
	((stimul*[tiab]) AND (nerve[tiab] or brain[tiab] or vagus[tiab] or vagal[tiab] or trigeminus[tiab] or trigeminal[tiab] or transcranial[tiab] or electric*[tiab] or magnetic[tiab] or responsive[tiab]))	267725
	4-7 (OR)	*475093*
Combined sets		
	3 AND 8	*11222*
Study types: randomised controlled trials and other trials (filter: PubMed clinical queries, therapy, broad) [1]		
	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	4895472
Limits: language, publication type, human studies		
	English; Danish; Norwegian; Swedish	
	"Editorial" [Publication Type] OR "Comment" [Publication Type] OR "Letter" [Publication Type]	1583526
	(("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh])	*4392580*
	(9 AND 10 AND 11) NOT (12 OR 13)	*1915*

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

Referenser

1. Kalanithi, PS, Arrigo, RT, Tran, P, Gephart, MH, Shuer, L, Fisher, R, et al. Rehospitalization and emergency department use rates before and after vagus nerve stimulation for epilepsy: use of state databases to provide longitudinal data across multiple clinical settings. Neuromodulation. 2014; 17(1):60-4; discussion 4-5.
2. 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 and child neurology. 2012; 54(9):855-61.
3. Handforth, A, DeGiorgio, CM, Schachter, SC, Uthman, BM, Naritoku, DK, Tecoma, ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. Neurology. 1998; 51(1):48-55.
4. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. Neurology. 1995; 45(2):224-30.

Rad: D06
Tillstånd: Epilepsi, farmakologiskt terapiresistent, ej aktuell för annan epilepsikirurgisk åtgärd, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Djup hjärnstimulering (DBS) som tillägg till antiepileptiska läkemedel

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling erbjuda djup hjärnstimulering (DBS) som tillägg till antiepileptiska läkemedel till barn, ungdomar och vuxna med farmakologiskt terapiresistent epilepsi som ej är aktuella för annan epilepsikirurgisk åtgärd.

Motivering till rekommendation

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma åtgärdens effekt, men det pågår studier på området.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Även om de flesta som får epilepsi blir hjälpta av läkemedel är det många som fortsätter att ha anfall trots behandling. En del kan ha anfall med årslånga mellanrum medan några kan ha så svår epilepsi att de får anfall flera gånger varje dag. Om en person har provat två adekvata läkemedel i relevanta doser, ensamt eller i kombination, utan att bli anfallsfri, har personen så kallad farmakologisk terapiresistent epilepsi. När epilepsikirurgi inte är möjligt kan andra behandlingsåtgärder övervägas.

Djup hjärnstimulering (DBS, efter engelskans deep brain stimulation) är sedan ett par decennier en väletablerad behandling vid rörelserubbningar, såsom Parkinsons sjukdom. Efter noggrann kartläggning av hjärnan med magnetresonanstomografi (MR), opereras elektroder in i ett visst område i hjärnan, med så kallad stereotaktisk operation. Elektroderna kopplas till en pacemaker som opereras in under huden, vid nyckelbenet eller bålen, och pacemakerns stimuleringsparametrar individanpassas.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av djup hjärnstimulering (DBS), som tillägg till antiepileptiska läkemedel på minst

50 procents anfallsreduktion hos barn ungdomar och vuxna med farmakologiskt terapiresistent epilepsi som inte är aktuella för annan epilepsikirurgisk åtgärd.

För vuxna kan djup hjärnstimulering medföra en skillnad i justerad medelförändring av anfallsfrekvensen från baslinjen. Underlaget medger ingen precisering. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Riskskillnad för depression var 13 procent (p = 0,02) hos de som fått DBS jämfört med kontrollgruppen. Motsvarande risk för minnesförsämring var 11 procent (p = 0,03). Utöver detta har man rapporterat förekomst av oönskade effekter som inte är statistiskt säkerställda avseende förvirring (7 procent), ångest (7 procent), avdomnande (6 procent), influensa (6 procent), partiella anfall med sekundär generalisering (4 procent), enkla partiella anfall (4 procent), samt komplexa partiella anfall (2 procent).

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår en randomiserad kontrollerad studie (RCT) [1]. Slutsatserna baseras på 110 personer för genomsnittlig skillnad i antal anfall efter införandet av DBS.

DBS-elektroder opererades in i nucleus anterior i thalamus hos samtliga patienter (n = 110; 18–65 år). En månad postoperativt påbörjades stimulering (5V, 90 µs pulsar, 145 pulsar/s, ”PÅ” 1 min, ”AV” 5 min) i interventionsgruppen vilket jämfördes mot ingen stimulering i kontrollgruppen under tre månader (blindad period). Därefter fick både interventions- och kontrollgruppen stimulering. Endast data från den blindade perioden (3 månader) redovisas här. Författarna rapporterar att effekten var bäst vid temporallobsepilepsi, men det går inte att dra någon slutsats om detta gäller generellt eftersom underlaget är otillräckligt.

Flertalet studier exkluderades på grund av studiedesign; till exempel cross-over utan wash-out-period [2, 3] och cross-over med wash-out-period [4, 5].

Saknas någon information i studierna?

Information om effekt på lång sikt saknas. Det vore önskvärt med fler studier på en större population. Studier på barn saknas.

Hälsoekonomisk bedömning

Den hälsoekonomiska effekten går inte att bedöma, eftersom SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) har sökt efter hälsoekonomiskt underlag men inte funnit något relevant material.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes juni 2016, augusti 2016 och november 2017.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av farmakologisk terapiresistent diagnostiserad epilepsi med DBS.	445
Abstracts som bedömdes relevanta för *hela* behandlingsområdet av farmakologisk terapiresistent diagnostiserad epilepsi med DBS utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå.	20
Systematiska översikter/RCT:er/observationsstudier som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget för aktuell frågeställning	1

Tabellering av inkluderade studier

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
1	Fisher, 2010 [1] USA	RCT (Multicenter, 17 U.S. Centers).	110 patients (18 to 65 years) with medically refractory seizures.	Bilateral stimulation of the anterior nuclei of the thalamus for localization-related epilepsy.	No stimulation.	≥50% reduction: DBS 16/54=0,30; Sham DBS: 14/54=0,26 Seizure free DBS 0/54=0,00; Sham DBS: 4/55=0,02 Generalized estimation equations model (EEG) for quantitative data using stepwise regression and GLS Overall adjusted relative mean seizure reduction (3rd month of blinded phase) (all included): Intervention v. control= -29% (p=0.0017).	Effectiveness of therapy depended upon region of seizure origin. Seizure origin in one or both temporal regions (median seizure reduction compared to baseline): Intervention=44.2% (n=33) Control=21.8% (n=29); p=0.025. Seizure origin in frontal, parietal, or occipital regions did not demonstrate significant differences in seizure reduction between the intervention and control group. Multifocal or diffuse seizure origin (median seizure reduction compared to baseline): Intervention=35.0% (n=8) Control=14.1% (n=9); p=not significant

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad* (intervention – kontroll) (95% KI)	Relativ skillnad* (intervention / kontroll) (95% KI)	Evidensstyrka
Andel patienter med ≥50 % anfallsreduktion[1]	Intervention: DBS Kontroll: DBS-placebo 108 (1)	0,04 (–0.13 till 0,21)	1,14 (0,62 till 2,10)	Otillräcklig[3] +
Andel patienter med anfallsfrihet[1]	Intervention: DBS Kontroll: DBS-placebo 109 (1)	–0,02 (–0,07 till 0,03)	Kan ej skattas	Otillräcklig[3] +
Skillnad i justerad medelförändring av anfallsfrekvens från baslinjen [2]	Intervention: DBS Kontroll: DBS-placebo 108 (1)	–0,29 (–0,47 till -0,11)		Begränsad ++

*Absolut skillnad mellan andelar brukar kallas ”absolute risk reduction (ARR)” eller ”risk difference (RD)”. Relativ skillnad mellan andelar brukar kallas ”risk ratio (RR)” eller ”relative risk (RR)”; skillnad i medelförändring bygger på en ”generalized estimating equations model” där skillnaden är $(m_{DBS} - m_{DBS\text{-}sham\ stimulation}) / m_{DBS\text{-}\ sham\ stimulation}$.

[1]Resultatet bygger på underlag från Spengers och medarbetares studie (s.4 och 75 till 76) [209] då dessa inte enkelt finns tillgängliga i Fisher och medarbetares studie [208].

[2]Konfidensintervallet har räknats fram med underlag från Fisher (p-värde och punktskattning).

[3]Resultatet är otillräckligt då det inte är statistiskt säkerställt.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 28 June 2016 (CENTRAL) **Title: Uppdateringssökning: Deep brain and cortical stimulation for epilepsy (Review)/Sprengers, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2014**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2449
2	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	553
3	epilep* or seizure* or convulsion* (Word variations have been searched)	8837
4	1-3 (OR)	8843
Intervention: Deep brain and cortical stimulation		
5	MeSH descriptor: [Deep Brain Stimulation] explode all trees	237
6	stimul* (Word variations have been searched)	56456
7	5-6 (OR)	56456
Combined sets		
8	4 AND 7	Central/ 564
Limits: publication date		
9	Publication Year from 2013 to 2016	
10	8 AND 9	140

PubMed via NLM 28 June 2016 **Title: Uppdateringssökning: Deep brain and cortical stimulation for epilepsy (Review)/Sprengers, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2014**		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	"Epilepsy"[Mesh]	139660
2	"Seizures"[Mesh]	46360
3	epileps* OR epilept*	138914
4	seizure*	117791
5	convulsion*	18238
6	1-5 (OR)	201542
Intervention: Deep brain and cortical stimulation		
7	"Deep Brain Stimulation"[Mesh]	5758
8	stimulat* OR stimuli* OR stimulu*	1355152
9	7-8 (OR)	1355152
Combined sets		
10	6 AND 9	18876
Study types: randomised controlled trials and other trials (filter: Cochrane highly sensitive search strategy, modified)		
11	"Randomized Controlled Trial" [Publication Type]	413932
12	"Controlled Clinical Trial" [Publication Type]	499567
13	random* [tiab]	847252
14	placebo [tiab]	176365
15	sham [tiab]	67518
16	trial [tiab]	432261
17	groups [tiab]	1610058
18	blind* [tiab]	240012
19	11-18 (OR)	2630325
Limits: Humans, publication date, language		
20	(animals [mh] NOT humans [mh])	4225516

PubMed via NLM 28 June 2016 Title: Uppdateringssökning: Deep brain and cortical stimulation for epilepsy (Review)/Sprengers, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2014		
21	19 NOT 20	2204706
22	Publication date from 2013/01/01	
23	Danish; English; Norwegian; Swedish	
24	10 AND 21 AND 22 AND 23	386

Cochrane Library via Wiley 24 August 2016 (CENTRAL) Title: (NR Epilepsi) Nervstimuleringsbehandling epilepsi. Sökning 2 (bred sökning)		
Population: Epilepsy		
	Search terms	Items found
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2453
2	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantile next spasm*:ti,ab,kw	7281
3	1 OR 2	7281
Intervention: Electric stimulation therapy		
4	MeSH descriptor: [Deep Brain Stimulation] explode all trees	237
5	MeSH descriptor: [Transcranial Direct Current Stimulation] explode all trees	100
6	MeSH descriptor: [Vagus Nerve Stimulation] explode all trees	43
7	MeSH descriptor: [Transcutaneous Electric Nerve Stimulation] explode all trees	1423
8	MeSH descriptor: [Transcranial Magnetic Stimulation] explode all trees	1063
9	stimul*:ti or electrostimulat* or neurostimulat* or neuromodulat*:ti,ab,kw or (stimul*) near/4 (nerve or brain or vagus or vagal or trigeminus or trigeminal or transcranial or electric* or magnetic or responsive):ti,ab,kw	20905
10	4 – 9 (OR)	21343
Combined sets		
11	3 AND 10	Central/ 390

Embase via Elsevier 24 August 2016 Title: (NR Epilepsi) Nervstimuleringsbehandling vid epilepsi. Sökning 2 (bred sökning)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/mj	135,642
2	epileptic*:ab,ti OR epileps*:ab,ti OR seizure:ab,ti OR seizures:ab,ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	240,138
3	1 OR 2	259,536
Intervention: Electric stimulation therapy		
4	'nerve stimulation'/de OR 'brain depth stimulation'/exp OR 'transcranial magnetic stimulation'/exp OR 'transcranial electrical stimulation'/exp OR 'transcranial direct current stimulation'/exp OR 'transcutaneous nerve stimulation'/exp OR 'vagus nerve stimulation'/exp	88,646
5	stimul*:ti	285,009

Embase via Elsevier 24 August 2016 Title: (NR Epilepsi) Nervstimuleringsbehandling vid epilepsi. Sökning 2 (bred sökning)		
6	electrostimulat*:ab,ti OR neurostimulat*:ab,ti OR neuromodulat*:ab,ti	22,031
7	(stimul* NEAR/4 (nerve OR brain OR vagus OR vagal OR trigeminus OR trigeminal OR transcranial OR electric* OR magnetic OR responsive)):ab,ti	145,224
8	4-7 (OR)	415,069
Combined sets		
9	3 AND 8	11,775
Study types:		
10	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de	1,565,078
11	(randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial*):ab,ti	139,571
12	(clinical NEAR/4 trial*):ab,ti	371,894
13	rct:ab,ti	21,237
14	'random allocation':ab,ti OR 'randomly allocated':ab,ti OR placebo*:ab,ti OR sham*:ab,ti	357,661
15	(allocated NEAR/2 random):ab,ti	884
16	((single OR double OR treble OR triple) NEXT/1 blind*):ab,ti	186,341
17	random*:ti	188,696
18	10 – 17 (OR)	1,970,877
Limits: language, human studies		
19	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	25,264,598
20	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,018,760
21	(9 AND 18 AND 19) NOT 20	1,149

PubMed via NLM 24 August 2016 Title: (NR Epilepsi) Nervstimuleringsbehandling epilepsi. Sökning 2 (bred sökning)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	"Epilepsy"[Mesh]	142261
2	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	174925
3	1 OR 2	201292
Intervention: Electric stimulation therapy		
4	"Deep Brain Stimulation"[Mesh] OR "Transcranial Direct Current Stimulation"[Mesh] OR "Vagus Nerve Stimulation"[Mesh] OR "Transcutaneous Electric Nerve Stimulation"[Mesh] OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh:NoExp] OR "Transcranial Magnetic Stimulation"[MeSH]	39882
5	stimul*[ti]	244979
6	electrostimulat*[tiab] OR neurostimulat*[tiab] OR neuromodulat*[tiab]	16990
7	((stimul*[tiab]) AND (nerve[tiab] or brain[tiab] or vagus[tiab] or vagal[tiab] or trigeminus[tiab] or trigeminal[tiab] or transcranial[tiab] or electric*[tiab] or magnetic[tiab] or responsive[tiab]))	254027

PubMed via NLM 24 August 2016 **Title: (NR Epilepsi) Nervstimuleringsbehandling epilepsi. Sökning 2 (bred sökning)**		
8	4-7 (OR)	455375
Combined sets		
9	3 AND 8	10643
Study types: randomised controlled trials and other trials (filter: PubMed clinical queries, therapy, broad) 1		
10	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	4695273
Limits		
11	English; Danish; Norwegian; Swedish	
12	"Editorial" [Publication Type] OR "Comment" [Publication Type] OR "Letter" [Publication Type]	1506489
13	(("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh])	
14	(9 AND 10 AND 11) NOT (12 OR 13)	1789

Cochrane Library via Wiley 16 November 2017 (CENTRAL, CDSR, DARE, HTA2) **Title: Uppdateringssökning: Deep brain and cortical stimulation for epilepsy (Review)/Sprengers, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2014**		**Items found**
Search terms		
Population:Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2611
	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	612
	epilep or seizure* or convulsion* (Word variations have been searched)*	*10296*
	1-3 (OR)	10302
Intervention: Deep brain and cortical stimulation		
	MeSH descriptor: [Deep Brain Stimulation] explode all trees	271
	stimul* (Word variations have been searched)	65652
	5-6 (OR)	*65652*
Combined sets		
	4 AND 7	*1405 Central/ 702*
Limits: publication date		
	Publication Year from 2013 to 2017	
	8 AND 9	Central/ 268
	8 AND Publication Year from 2016 to 2017	CDSR/19 0 **DARE/0** **HTA/0**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[1] Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. BMJ 2005;330(7501):1179.

:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
CRM = Method Studies
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
EED = Economic Evaluations
HTA = Health Technology Assessments

PubMed via NLM 15 November 2017 **Title: Update: Deep brain and cortical stimulation for epilepsy (Review)/Sprengers, K. et. al. Cochrane Collaboration, 2014**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	"Epilepsy"[Mesh]	146144
	"Seizures"[Mesh]	48567
	epileps OR epilept**	*148520*
	*seizure**	*125770*
	*convulsion**	*18753*
	1-5 (OR)	214499
Intervention: Deep brain and cortical stimulation		
	"Deep Brain Stimulation"[Mesh]	6602
	stimulat* OR stimuli* OR stimulu*	1424712
	7-8 (OR)	*1424712*
Combined sets		
	6 AND 9	*19915*
Study types: randomised controlled trials and other trials (filter: Cochrane highly sensitive search strategy, modified)		
	"Randomized Controlled Trial" [Publication Type]	446916
	"Controlled Clinical Trial" [Publication Type]	534014
	random* [tiab]	939853
	placebo [tiab]	189068
	sham [tiab]	73153
	trial [tiab]	484791
	groups [tiab]	1760841
	blind* [tiab]	259185
	11-18 (OR)	2875677
Limits: Humans, publication date, language		
	(animals [mh] NOT humans [mh])	4392580
	19 NOT 20	*2422169*
	Publication date from 2013/01/01	
	Danish; English; Norwegian; Swedish	
	10 AND 21 AND 22 AND 23	515

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title
[AU] = Author
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

Referenser

1. Fisher, R, Salanova, V, Witt, T, Worth, R, Henry, T, Gross, R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. Epilepsia. 2010; 51(5):899-908.
2. Velasco, F, Velasco, M, Jimenez, F, Velasco, AL, Brito, F, Rise, M, et al. Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. Neurosurgery. 2000; 47(2):295-304; discussion -5.
3. Tellez-Zenteno, JF, McLachlan, RS, Parrent, A, Kubu, CS, Wiebe, S. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. Neurology. 2006; 66(10):1490-4.
4. Fisher, RS, Uematsu, S, Krauss, GL, Cysyk, BJ, McPherson, R, Lesser, RP, et al. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. Epilepsia. 1992; 33(5):841-51.
5. McLachlan, RS, Pigott, S, Tellez-Zenteno, JF, Wiebe, S, Parrent, A. Bilateral hippocampal stimulation for intractable temporal lobe epilepsy: impact on seizures and memory. Epilepsia. 2010; 51(2):304-7.

Rad: D07
Tillstånd: Fokal epilepsi, farmakologiskt terapiresistent, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Antiepileptiskt läkemedel, som tillägg till pågående behandling med antiepileptiska läkemedel

Rekommendation

Bör erbjudas	**Kan erbjudas**	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården kan erbjuda antiepileptiskt läkemedel som tillägg till pågående behandling med antiepileptiska läkemedel till barn, ungdomar och vuxna med farmakologiskt terapiresistent, fokal epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden leder till anfallsfrihet för ett fåtal och anfallsreduktion för cirka 20 procent. Det vetenskapliga stödet för detta är starkt.

Kommentar: Åtgärden bör inte utesluta eller fördröja tiden till avancerad utredning.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Även om de flesta som får epilepsi blir hjälpta av läkemedel är det många som fortsätter att ha anfall trots behandling. En del kan ha anfall med årslånga mellanrum medan några kan ha så svår epilepsi att de får anfall flera gånger varje dag. Om en person har provat två adekvata läkemedel i relevanta doser, ensamt eller i kombination, utan att bli anfallsfri, har personen så kallad farmakologiskt terapiresistent epilepsi.

För de personer som inte svarar på de först givna läkemedelsbehandlingarna övervägs ofta att pröva ytterligare läkemedel som tillägg till den befintliga behandlingen. Det är då angeläget att veta hur stor möjligheten är till anfallsfrihet eller substantiell förbättring i anfallskontroll.

Behandling med antiepileptiska läkemedel (AED) syftar till att minska risken för ytterligare anfall. Behandlingen bör anpassas individuellt, bland annat beroende på vilken typ av anfall personen har. Så kan till exempel fokala anfall behöva behandling med andra AED än generaliserade tonisk-kloniska anfall.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn, ungdomar och vuxna med fokal epilepsi som är farmakologiskt terapiresistent ger behandling upp till 24 veckor med ytterligare ett AED, som tillägg till pågående AED-behandling, jämfört med placebo som tillägg

- att en större andel personer (18 procentenheter) uppnår minst en halvering av anfallsfrekvensen. Det vetenskapliga underlaget är starkt.
- att en något större andel personer (3 procentenheter) uppnår anfallsfrihet. Det vetenskapliga underlaget är starkt.
- att en större andel personer (21 procentenheter) uppnår minst en halvering av anfallsfrekvensen specifikt av fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall jämfört med ingen tilläggsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är starkt.
- att en något större andel personer (5 procentenheter) avbryter denna behandling på grund av biverkningar. Det vetenskapliga underlaget är starkt.

I värderingen av åtgärden har principen om tilläggsbehandling bedömts oavsett typ av antiepileptiskt läkemedel, trots att det är rimligt att anta att det föreligger skillnader mellan olika läkemedel. Vid behandling av en enskild person avgörs valet av läkemedel av individuella faktorer, där en avvägning görs mellan förväntade effekter och biverkningar för olika behandlingsalternativ.

Ett flertal studier har utöver placebo inkluderat tilläggsbehandling med AED i mer än en dosnivå i avsikt att påvisa dos-effektsamband. Samtliga redovisade dosnivåer har inkluderats i den aktuella analysen, utan att ta hänsyn till att vissa nivåer kan understiga rekommenderad dos, vilket eventuellt kan bidra till en underskattning av effektstorleken.

Även om de inkluderade studierna visar att tillägg av ytterligare ett AED till pågående behandling ger en större andel personer med meningsfull anfallsreduktion (riskkvot = 1,89; 95 % KI 1,74 till 2,05; riskskillnad = 0,18; 95 % KI 0,16 till 0,20) eller anfallsfrihet (riskkvot = 3,08; 95 % KI 2,40 till 3,95; riskskillnad = 0,03; 95 % KI 0,02 till 0,04) är andelen personer som uppnår anfallsfrihet låg (cirka 4 procent i interventionsgruppen jämfört med cirka 1 procent i kontrollgruppen). De aktuella studierna värderar dessutom effekter under 8–24 veckor, vilket är en kort tid med tanke på att behandling i allmänhet pågår under flera år, ibland livslångt.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden kan medföra risk för överbehandling med sedvanliga biverkningar såsom trötthet och kognitiv påverkan och i enstaka fall försämrad anfallskontroll. Effektmått som försämrad anfallskontroll och biverkningar som leder till att personen avbryter studien ingår i utvärderingen. Tilläggsbehandling kan också medföra ökad risk för läkemedelsinteraktioner.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår 63 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna baseras på 16 390 personer avseende anfallsreduktion (minst 50 procents minskning av anfallsfrekvens), 13 037 personer avseende anfallsfrihet och 16 308 personer avseende studieavbrott på grund av biverkningar. Studiepopulationen inkluderar personer i alla åldrar med undantag för barn under två år.

Studiedeltagarna i interventionsgruppen fick tillägg av ett AED till pågående AED-behandling medan kontrollgruppen fick placebo som tillägg till pågående AED-behandling. De inkluderade studierna analyserar var och en effekten av olika läkemedel som tillägg: brivaracetam, eslikarbazepin-acetat, gabapentin, lacosamid, levetiracetam, lamotrigin, oxkarbazepin, perampanel, pregabalin, topiramat, vigabatrin och zonisamid.

Studier av läkemedel som inte godkänts i Sverige på aktuell indikation (tilläggsbehandling vid fokal epilepsi) har exkluderats.

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna som ingår i granskningen. Det vore dock önskvärt att det hade funnits långtidsstudier.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes maj, juni och oktober 2016 samt november 2017.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av fokala epilepsianfall, farmakologiskt terapiresistenta.	4 898
Abstracts som bedömdes relevanta för *hela* behandlingsområdet av fokala epilepsianfall, farmakologiskt terapiresistenta utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå	98
RCT:er som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget för aktuell frågeställning	63

Tabellering av inkluderade studier

Tabell 2.4 AED som tillägg/AED as Add-on

First author Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
Biton 2014 [1] USA	RCT (Multicentre: 85 centres in five countries: Australia, Brazil, Canada, Mexico, and the USA)	400 patients (age 16 to 70 years) diagnosed with two or more partial-onset seizures/month during the 3 months prior to screening and eight or more partial-onset seizures during the 8-week prospective baseline period. Patients were uncontrolled on one to two concomitants AEDs at optimal stable dosages.	AED+ brivaracetam (BRV: 5, 20, 50 mg/day target dose), n=298 5 mg/day, (I-5), n=97 20 mg/day, (I-20), n=100 50 mg/day, (I-50), n=101 Baseline: 8 weeks Titration: 0 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ Placebo n=98	**≥50% reduction in total partial seizure frequency (mITT)**: I-5: 21/97 (21.6%), p=0.353 I-20: 23/100 (23.0%), p=0.239 I-50: 33/101 (32.7%), p=0.008 C: 16/98(16.3%) **≥50% reduction in focal to bilateral tonic-clonic seizure frequency (mITT)**: I-5: 14/34 (41.2%) I-20: 19/37 (51.4%) I-50: 24/33 (72.7%)	mITT: 4 participants were excluded from published analyses due to failure to take the study medication and randomization issues. Group affiliation not reported.

					C: 13/32 (40.6%) **Seizure free (mITT):** I-5: 1/97 (1.0%) I-20: 1/100 (1.0%) I-50: 4/101 (4.0%), C: 0/98 (0.0%) **Discontinuation due to adverse events:** I-5: 8/97 (8%) I-20: 5/100 (5%), I-50: 6/101 (6%), C: 2/98 (2%)	
French 2010 [2] USA	RCT (Multicentre: 41 centres in four countries: Brazil, India, Mexico, and the USA)	210 patients (age 16 to 65 years) diagnosed at least four partial-onset seizures/month during the 4-week prospective baseline period. Patients were taking one to two concomitants AEDs at optimal stable dosages.	AED+ brivaracetam (BRV: 5, 20, 50 mg/day target dose), n=154 5 mg/day, (I-5), n=50 20 mg/day, (I-20), n=52 50 mg/day, (I-50), n=52 Baseline: 4 weeks Titration: 0 weeks Maintenance: 7 weeks	AED+ Placebo, n=54	**≥50% reduction in seizure frequency (mITT)**: I-5: 16/50 (32.0%), p=0.047 I-20: 23/52 (42.2%), p<0.002 I-50: 29/52 (55.8%), p<0.001 C: 9/54 (16.7%) **Seizure free (mITT):** I-5: 4/50 (8.0%) I-20: 4/52 (7.7%) I-50: 4/52 (7.7%), C: 1/54 (1.9%) **Discontinuation due to adverse events:** I-5: 2/50 (4.0%) I-20: 1/52 (1.9%), I-50: 1/52 (1.9%), C: 3/54 (5.6%)	mITT: 2 participants were excluded from published analyses due to lost to follow-up before first drug intake. Group affiliation not reported.

Klein 2015 [3] USA	RCT (Multicentre: 147centres in 27 countries: North America, Western Europe, Eastern Europe, Latin America, and Asia)	768 patients (age 16 to 80 years) with well-characterized focal epilepsy or epileptic syndrome, uncontrolled with one or two concomitant AEDs at stable dosage for at least 1 month before first visit.	AED+ brivaracetam (BRV: 100, 200 mg/day target dose), n=505 100 mg/day, (I-100), n=254 200 mg/day, (I-200), n=251 Baseline: 8 weeks Titration: 0 weeks Maintenance: 12 weeks concomitant	AED+Placebo, n=263	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I-100: 98/254 (38.6%), p<0.001 I-200: 94/251 (37.5%), p<0.001 C: 56/263 (21.3%) **Seizure free (ITT):** I-100: 13/254 (5.1%), p=0.003 I-200: 10/251 (4.0%), p=0.019 C: 2/263 (0.8%) **Discontinuation due to adverse events:** I-100: 21/254 (8.3%), I-200: 17/251 (6.8%), C: 10/263 (3.8%)	
Kwan 2014 [4] Australia	RCT (Multicentre: 74 centres in 15 countries: Austria, Belgium, Czech Republic, Germany, Hong Kong, India, Italy, Norway, Republic of South Africa, Russian Federation, Singapore, South Korea, Sweden, Taiwan, and Ukraine)	480 patients (age 16 to 70 years) with ≥2 focal seizures/month (with or without secondary generalization) or ≥2 days with primary generalized seizures/month in the 3 months prior to screening, and ≥4 focal seizures or generalized seizure (any type) days during baseline. Focal epilepsy: n=431 Generalized epilepsy: n=49 Patients were uncontrolled on one to	AED+ brivaracetam (BRV: 20–150 mg/day individualize target dose), n= 359 Focal seizures: n=323 Generalized seizures: n=36 Titration: During the dose-finding period, BRV was initiated at 20 mg/day and up-titrated in a stepwise manner to 50, 100, or 150 mg/day, at 2-week intervals based on	AED+Placebo, n=121 Focal seizures: n=108 Generalized seizures: n=13	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: *Focal seizures* I: 110/323 (34.1%), p=0.056 C: 26/108 (24.1%) *Primarily generalized seizures* I: 18/36 (50.0%), C: 4/13 (30.8%) **Seizure free (ITT):** Focal seizures I: 5/323(1%), C: 0/108 (0%)	Discontinuation due to adverse events was not reported separately for patient groups with focal and generalized seizures.

		three concomitant AEDs.	the investigator's assessment of efficacy and tolerability. Patients remained on the dose received at the end of the dose-finding period during the maintenance period. Baseline: 4 weeks Titration: 8 weeks Maintenance: 8 weeks		**Discontinuation due to adverse events:** *Focal+ generalized seizures* I: 23/359 (6.4%), C: 7/121 (5.8%)	
Ryvlin 2014 [5] France	RCT (Multicentre: 88 centres in 12 countries: Poland, India, France, Germany, Spain, Italy, Switzerland, Hungary, Finland, The Netherlands, Belgium, and the UK)	399 patients (age 16 to 70 years) with focal epilepsy with a history of focal seizures with or without secondary generalization, and two or more focal seizures/ month for 3 months prior to screening and eight or more focal seizures during the 8-week prospective baseline period. Patients were receiving one or two concomitants AEDs.	AED+ brivaracetam (BRV: 20, 50, 100 mg/day target dose), n=298 20mg/day, (I-20), n=99 50mg/day, (I-50), n=99 100mg/day, (I-100), n=100 During the treatment period, the dose of study medication could be reduced once using the fallback option at the discretion of the investigator. Baseline: 8 weeks Titration: 0 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+Placebo, n=100	**≥50% reduction in seizure frequency (mITT)**: I-20: 27/99 (27.3%), p=0.339 I-50: 27/99 (27.3%), p=0.372 I-100: 36/100 (36.0%), p=0.023 C: 20/100 (20.0%) **Seizure free (mITT):** I-20: 2/99 (2.0%) I-50: 0/99 (0.0%) I-100: 4/100 (4.0%), C: 0/100 (0.0%) **≥50% reduction in focal to bilateral tonic-clonic seizure frequency (mITT)**: I-20: 15/36 (41.7%) I-50: 18/40 (45.0%) I-100: 19/39 (48.7%) C: 11/37 (29.7%)	mITT: 1 participant was excluded from published analyses due to failure to take the study medication. Group affiliation not reported.

					Discontinuation due to adverse events: I-20: 4/99 (4.0%) I-50: 6/99 (6.0%), I-100: 5/100 (5.0%), C: 4/100 (4.0%)	
Van Paesschen 2013 [6] Belgium	RCT (Multicentre: 42 centres in 9 European countries: Belgium, Czech Republic, Finland, France, Germany, The Netherlands, Poland, Spain and the United Kingdom)	157 patients (age 16 to 65 years) with partial-onset seizures. All study participants were required to have wellcharacterized focal epilepsy or epileptic syndrome, two or more partial-onset seizures per month during the 3 months prior to study entry, four or more partial-onset seizures during the baseline period. Patients were receiving one or two concomitants AEDs.	AED+ brivaracetam (BRV: 50, 150 mg/day target dose), n=105 50mg/day, (I-50), n=53 200mg/day, (I-150), n=52 Titration: Patients randomized to BRV 50 mg/day started at a dose of 25 mg/day, and were up-titrated to 50 mg/day after 1 week. Patients randomized to BRV 150 mg/day started at a dose of 50 mg/day and were up-titrated to 100 mg/day after 1 week and 150 mg/day after 2 weeks. Baseline: 4 weeks Titration: 3 weeks Maintenance: 7 weeks	AED+Placebo, n=52	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I-50: 21/53 (39.7%), p=0.077 I-150: 17/52 (33.3%), p=0.261 C: 12/52 (23.1%) **Seizure free (ITT)[1]:** I-50: 5/53 (9.4%) I-150: 3/52 (5.8%), p=0.019 C: 1/52 (1.9%) **Discontinuation due to adverse events:** I-50: 2/53 (3.8%), I-150: 3/52 (5.8%), C: 2/52 (3.8%)	

AED= anti-epileptic drug; C=Control; I=Intervention; ITT=Intention-To-Treat; mITT= modified Intention-To-Treat; ns= non-significant; p=probability value; RCT= randomized controlled study

[1] only reported for the entire 10-weeks treatment period

Tabell 2.5 Eslikarbazepinacetat.

First author Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
Ben-Menachem 2010 [7] Sweden	RCT (Multi-centre, 45 centres in 13 European countries: Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Denmark, Germany, the Netherlands, Portugal, Romania, South Africa, Spain, Sweden, and UK)	395 patients (age 18 to 69 years) diagnosed with simple or complex partial-onset who experienced at least 4 partial-onset seizures and treated with 1 to 3 concomitant AEDs in a stable dose regimen.	AED+ eslicarbazepine acetate (ESL), n= 295 400 mg/day (I-400), n=96 800 mg/day (I-800), n=101 1200 mg/day (I-1200), n=98 Titration: All patients started at their full maintenance dose except for I-1200, who started at 800 mg once-daily for a 2-week titration period before reaching target dose. Baseline: 8 weeks Titration: only I-1200 had a 2 weeks titration period Maintenance: 14 weeks	AED+ Placebo, n=100	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I-400: 16/96 (13%) ns I-800: 40/101 (40%) p<0.001 I-1200: 36/98(37%) p<0.01 C: 13/100 **Seizure free (ITT):** I-400: 1/96 (1%) ns I-800: 8/101 (8%) p<0.05 I-1200: 4/98 (4%) ns C: 1/100 (1%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I-400: 12/96 (13%) I-800: 19/101 (19%) I-1200: 26/98 (27%) C: 3/100 (3%)	
Elger 2007 [8] Germany	RCT (Multi-centre, 19 centres in five European countries: Croatia, Czech Republic, Germany, Lithuania, and Poland)	144 patients (age 18 to 65 years) with at least four partial-onset seizures per month in spite of treatment with one or two AEDs during at least 2 months prior to randomization.	AED+ eslicarbazepine acetate (ESL), n=96 1200 mg once daily (I-1200), n=50 600 mg twice daily, (I-2*600), n=46	AED+ Placebo, n=47	**≥50% reduction in seizure frequency (mITT)**: I-1200: 27/50 (54%) p=0.008 I-2*600: 19/46 (41%) p=0.12 C: 13/47 (28%)	mITT: 1 participant withdrew from published results before taking any medication. Group affiliation not reported.

			Titration: 400 mg/day increase at 4-week-intervals week until target dose. Baseline: 2 months Titration: 8 weeks Maintenance: 4 weeks		**Seizure free (mITT):** I-1200: 12/50 (9%) I-2*600: 11/46 (24%) C: 4/47 (24%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I-1200: 3/50 (6%) I-2*600: 4/46 (9%) C: 4/47 (9%)	
Elger 2009 [9] Germany	RCT (Multicentre, 40 centres in 11 countries Austria, Croatia, Czech Republic, Germany, Hungary, Lithuania, Poland, Romania, Russia, Switzerland, and Ukraine)	402 patients (age 18 to 76 years) with partial seizures for at least 12 months before screening, who were receiving one to two AEDs in a stable dose regimen for at least 2 months before screening.	AED+ eslicarbazepine acetate (ESL) n=300 400 mg/day (I-400), n=100 800 mg/day (I-800), n=98 1200 mg/day (I-1200), n=102 Titration: Patients had their dose increased with 400 mg at weekly intervals until reaching the assigned dose. Baseline: 8 weeks Titration: 2 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ Placebo, n=102	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I-400: 23/100 (23%) p=ns I-800: 33/98 (34%) p=0.0359 I-1200: 42/102(43%) p=0.0009 C: 20/102 (20%) **Seizure free (ITT):** I-400: 2/100 (2%) p=ns I-800: 4/98 (4%) p=ns I-1200: 8/102 (8%) p<0.05 C: 2/102 (2%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I-400: 4/100 (4%) I-800: 8/98 (8%) I-1200: 20/102 (20%) C: 4/102 (4%)	
Gil-Nagel 2009	RCT	253 patients (age 17 to 77) years diagnosed with sim-	AED+ eslicarbazepine acetate (ESL) n=165	AED+ Placebo, n=87	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**:	

[10] Spain	(Multicentre, 39 centres in Mexico, Portugal, and Spain)	ple or complex partial seizures treated with one to two concomitant AEDs in a stable dose regimen	800 mg/day (I-800), n=85 1200 mg/day (I-1200), n=80 Titration: All patients were treated with half their assigned dose before being titrated to their full dose (800 or 1200 mg) Baseline: 8 weeks Titration: 2 weeks Maintenance: 12 weeks		I-800: 28/85 (35%), ns I-1200: 30/80 (38%) p=0.020 C: 19/87 (23%) **Seizure free (ITT):** I-800: 4/85 (5%) ns I-1200: 3/80 (4%) ns C: 1/87 (1%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I-800: 7/85 (9%) I-1200: 9/80 (11%) C: 5/87 (8%)	
Sperling 2015 [11] USA	RCT (Multicentre, 173 centres in Argentina, Australia, Brazil, Belgium, Canada, Cyprus, France, Germany, Greece, Hungary, India, Italy, Poland, Turkey, South Korea, Romania, South Africa, Ukraine, and the USA)	650 patients (age 16 to 71) with a documented diagnosis of epilepsy and had ≥4 simple or complex partial onset seizures and treated with a stable dose of one to two AEDs	AED+ eslicarbazepine acetate (ESL) n=426 800 mg/day (I-800), n=216 1200 mg/day (I-1200), n=210 Titration: Patients in the ESL 800 mg group started treatment at 400 mg, and those in the ESL 1,200 mg group started at 800 mg. The dose was increased by 400 mg at the end of the first week Baseline: 8 weeks Titration: 2 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ Placebo, n=224	**50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I-800: 66/216 (31%) p=0.07 I-1200: 87/210 (41%) p<0.001 C: 51/224 (23%) **Seizure free (ITT):** I-800: 4/216 (2%) I-1200: 4/210 (2%) C: 2/224 (1%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I-800: 26/216 (12%) I-1200: 54/210 (26%) C: 18/224 (8%)	

C=Control; I=Intervention, ITT=Intention-To-Treat, mITT=modified Intention-To-Treat, n=number; ns= non-significant; p=probability value; RCT=randomized controlled study

Tabell 2.6 Gabapentin

First author Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
Anhut 1994 [12] Germany	RCT, multicentre (24 centres in Europe, Canada, South Africa, and Australia)	272 adults (age 12 to 67 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1–2 AEDs Male/female: 152/120 (56/44%)	AED+ gabapentin, (900 or 1200 mg/day target dose) n=163 900 mg/day, (I-900) n=111 1200 mg/day (I-1200), n=52 Titration: "Medication was introduced in a 2-day period at the beginning of the double-blind phase" (no further information). Decreasing the dosage was permitted if toxicity occurred. Baseline: 12 weeks Double-blind phase: 12 weeks (no information on titration)	AED+ placebo, n=109	**≥50% reduction in partial seizure frequency**: I-900: 22/111 (20%) I-1200: 14/52 (27%) C: 11/109[2] (10%) **≥50% reduction in focal to bilateral tonic-clonic seizure frequency**[3]: I-900: 45.5% I-1200: 45.0% C: 33.3% **Seizure-free:** not reported **Discontinuation due to adverse events:** I-900: 9/111 (8%) I-1200: 2/52 (4%) C: 4/109 (4%)	ITT data were calculated from PP percentages, excluded patients assumed to be non-responders. ("ITT analysis" in study not true ITT)
Appleton 1999 [14] UK	RCT, multicentre (54 centres in Europe, South Africa and USA)	247 children (age 3 to 12 years) with refractory partial epilepsy	AED+ gabapentin (target dose 600 to 1800 mg/day,	AED+ placebo n=128	**≥50% reduction in partial seizure frequency**: I: 25/119 (21%) C: 23/128 (18%)	ITT data calculated from ITT percentages in publication

[2] Data was imputed from Al Bachari et al 13. Al-Bachari S, Pulman J, Hutton JL, Marson AG. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2013:Cd001415., who had requested additional unpublished data for excluded patients

[3] Percentages refer to "evaluable population", N=245. Not possible to calculate n/N.

		Patients received 1–3 AEDs Male/female: 134/113 (54/46%)	equivalent to 23.2 to 35.3 mg/kg/day)) n=119 Baseline: 6 weeks Titration: "by the third day of the double-blind phase" (no further information) Maintenance: 12 weeks		(ns) **Seizure-free during double-blind phase:** I: 3/119 (3%) C: 1/128 (1%) **Discontinuation due to adverse events, ITT:** I: 6/119 (5%) C: 3/128 (2%)	
Sivenius 1991 [15] Finland	RCT, single-centre	45 adults (age 16 to 59 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1–2 AEDs Male/female: 47/53%	AED+ gabapentin (target dose 900 or 1200 mg/day) n=27 900 mg/day (I-900), n=18 1200 mg/day (I-1200), n=9 Titration: increase from half of the final dose the first day to final dose the second day Baseline: 12 weeks Titration: 2 days Maintenance phase: 3 months	AED+ placebo n=18	**≥50% reduction in partial seizure frequency**: I-900: 2/18 (11%) I-1200: 3/9 (33%) C: 3/18 (17%) **Seizure-free:** Not reported **Discontinuation due to adverse events:** Not reported	2 patients were excluded after randomization in I-900 group, reasons not stated. ITT data reported in table (excluded patients assumed to be non-responders)
UK gabapentin study group 1990 [16] UK	RCT, multicentre (centres in UK and Germany)	127 patients (age 14 to 73 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1–3 other AEDs	AED+ gabapentin, (1200 mg/day target dose) n=61 Titration: 600 mg/day first 2 weeks and 1200 mg/day the following weeks	AED+ placebo, n=66	**≥50% reduction in monthly partial seizure frequency**: I: 13/61 (21%) C: 6/66 (9%) **Seizure-free:** not reported **Discontinuation due to adverse events:**	ITT data were calculated from PP percentages, (excluded patients were assumed to be non-responders)

		Male/female: I: 39/61% C: 44/56%	Baseline: 3 months Titration: 2 weeks Maintenance: 12 weeks		I: 7/61 (11%) C: 4/66 (6%)	
US gabapentin study group, 1993 [17] USA	RCT, multicentre (15 centres in USA)	306 adults (age 16 to 70 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1–2 AEDs (one patient received 3 AEDs) Male/female: 202/34	AED+ gabapentin (600, 1200 or 1800 mg/day target dose), n=208 600 mg/day (I-600), n=53 1200 mg/day (I-1200), n=101 1800 mg/day (I-1800), n=54 Titration: increase from 300 or 600 mg/day to target dose or maximum tolerated dose over 2 or 3 days Baseline: 12 weeks Titration: 2–3 days Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=98	**≥50% reduction in monthly partial seizure frequency**: I-600: 9/53 (17%) I-1200: 16/101 (16%) I-1800: 14/54 (26%) C: 8/98 (8%) **Seizure-free:** not reported **Discontinuation due to adverse events:** I: 7/208 (3%) C: 1/98 (1%)	ITT data were calculated from PP percentages (excluded patients were assumed to be non-responders)
Yamauchi, 2006 [18] Japan	RCT, multicentre (54 centres, phase III study)	209 (age ≥16, mean age 31 to 33 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1–2 AEDs Male/female: 101/108 (48/52%)	AED+ gabapentin (target dose 1200 or 1800 mg/day) n=127 1200 mg/day (I-1200), n=86 1800 mg/day (I-1800): 41 Titration: 600 mg/day at first day, 1200 mg/day at second day and 1800 mg/day (for I-1800) at third day	AED+ placebo n=82	**≥50% reduction in monthly partial seizure frequency, (ITT)**: I-1200: 13/86 (15%) I-1800: 7/41 (17%) C: 5/82 (6%) **Seizure-free (partial seizure frequency), (ITT):** I-1200: 0/86 (0%) I-1800: 0/41 (0%) C: 0/82 (0%)	ITT data were calculated from PP data reported in study, excluded patients were assumed to be non-responders.

			Baseline: 12 weeks Titration: 3 days Maintenance: 12 weeks		**Discontinuation due to adverse events or laboratory test abnormalities:** I: 7/127 (6%) C: 1/82 (1%) (not reported for I-1200 and I-1800 separately)	

C=control, I=intervention, ITT=intention to treat, ns=non-significant, RCT=randomized clinical trial, POS=partial-onset seizures, TPM=topiramate

Tabell 2.7 Lakosamid

First author Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
Ben-Menachem, 2007 [19] Sweden and USA	RCT (Multicentre: 68 centres in Germany, Hungary, Lithuania, Poland, Sweden, Switzerland, U.K., and the U.S.A.)	421 (418) patients (age 18 to 65 years) with refractory partial seizures. Patients received at least 2 AEDs.	AED+ lacosamide (200, 400, 600 mg/day target dose), n=321 200 mg/day, (I-200), n=107 400 mg/day, (I-400), n=108 600 mg/day, (I-600), n=106 Titration: I-600; 100 mg/day increase each week until target dose. I-200, I-400 received placebo during the first 2 or 4 weeks of titration, respectively, started on lacosamide 100 mg/day at week 3 or 5, respectively, 100 mg/day increase each week until target dose. Baseline: 8 weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=97	**≥50% reduction in seizure frequency (mITT)**: I-200: 35/107 (32.7%), p=0.09 I-400: 44/108 (41.1%), p=0.004 I-600: 40/106 (38.1%), p=0.01 I-T: 119/321 (37%) C: 21/97 (21.9%) **Seizure free during maintenance phase (mITT):** I-200: 1/107 (0.9%) I-400: 5/108 (4.6%) I-600: 1/106 (0.9%) I-T: 7/321 (2%) C: 0/97 (0%) **Discontinuation due to adverse events (mITT):** I-200: 12/107 (15%) I-400: 20/108 (18.5%) I-600: 32/106 (30%) I-T: 64/321 (21%) C: 5/97 (5%)	One down-titration of 100 mg/day was allowed at the end of the titration period, after achieving the randomized dose, if the patient experienced an intolerable adverse event (AE). Once the dose was reduced, it could not be increased. Patients who required a second down-titration were discontinued from the trial. Defined as all randomized patients who received at least one dose of study medication. Treatment allocation was only indicated for 418 out of 421 randomized patients. p-values equals I versus C.
Chung 2010 [20] USA	RCT (Multicentre: 72 sites in USA)	405 patients (age 16 to 70	AED+ lacosamide (400, 600 mg/day target dose), n=301	AED+ placebo n=104	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I-400: 77/204 (38.3%), p<0.001 I-600: 40/97 (41.2%), p<0.001	One dose reduction (100 mg/day) was permitted at the end of titration (week 6) for patients experiencing intolerable adverse events. Patients

		years) with refractory partial seizures. Patients received at least 2 AEDs.	400mg/day, (I-400), n=204 600mg/day, (I-600), n=97 Titration: 100 mg/day and titrated in 100-mg increments per week until the target dose was met. Baseline: 8 weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 12 weeks		I-T: 117/301 (39.2%) C: 19/104 (18.3%) **≥50% reduction in focal to bilateral tonic-clonic seizure frequency[4]**: I-400: 47/84 (56.0%) I-600: 33/47 (70.2%) C: 15/45 (33.3%) I-T: 80/131 (61.1%) **Seizure free during maintenance phase (ITT):** I-400: 4/204 (2%) I-600: 5/97 (5.2%) I-T: 9/301 (3%) C: 0/104 (0%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I-400: 37/204 (18%) I-600: 26/97 (27%) I-T: 63/301 (17.6%) C: 5/104 (5%)	who were unable to tolerate trial medication earlier during titration, and those unable to tolerate the reduced dose, were to discontinue treatment. ITT defined as all randomized patients. ITT was calculated from reported data (percentages) in the article (excluded patients, 3 in I-400 group, were assumed to be non-responders). p-values equals I versus C.
Halász 2009 [21] Hungary	RCT (Multicentre; Australia, Croatia, Czech Republic, Finland, France, Germany, Hungary, Lithuania, Poland, Russia, Spain, Sweden, and the United Kingdom.	485 patients (age 16 to 70 years) with refractory partial seizures.	AED+ lacosamide (200, 400 mg/day target dose), n=322 200mg/day, (I-200), n=163 400mg/day, (I-400), n=159 Titration: I-400; the dose was increased by 100 mg/day each week.	AED+ placebo n=163	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I-200: 56/163 (34%), p=0.07 I-400: 64/159 (40%), p=0.01 I-T: 120/322 (37%) C: 41/163 (25%) **Seizure free during maintenance phase (ITT):** I-200: 5/163 (3.1%) I-400: 3/159 (1.9%)	One-step dose reduction of 100 mg/day was allowed at the end of the titration period at the fourth week for patients experiencing intolerable AEs. If the dose was reduced, it could not be increased again during this trial. Patients who required a second dose reduction were discontinued from the trial. ITT. Defined as all randomized patients.

[4] Possibly ITT (no information on seizure types for the 3 patients in I-400 group that were excluded after randomization)

			I-200 received placebo during the first 2 weeks of titration, 100 mg/day lacosamide at week 3, and the dose was increased to 200 mg/day at the beginning of week 4. Baseline: 8 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks		I-T: 8/322 (2.5%) C: 3/163 (1.8%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I-200: 10/163 (6%) I-400: 24/159 (15.7%) I-T: 34/322 (11%) C: 8/163 (5.5%)	ITT was calculated from reported data in the article. p-values equals I versus C.
Hong 2016 [22] China	RCT (Multicentre: 72 sites in China and Japan)	548 patients age 16 to 70 years) with refractory partial seizures. Patients received 1–3 AEDs at baseline	AED + lacosamide (200, 400 mg/day target dose), n= 364 200 mg/day, (I-200), n=183 400 mg/day, (I-400), n=181 Titration: Start at 100 mg/day and titrated in 100-mg increments per week until the target dose was met. Baseline: 8 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo, n= 184	**≥50% reduction in seizure frequency, maintenance phase (ITT)**: I-200: 70/183 (38%) I-400: 88/181 (49%) C: 36/184 (20%) **Seizure free during maintenance phase (ITT):** I-200: 8/183 (4%) I-400: 8/181 (4%) C: 0/184 (0%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I-200: 8/183 (4%) I-400: 28/181 (15%) C: 14/184 (8%)	ITT was calculated from reported data (percentages) in the article, excluded patients were assumed to be non-responders.

C=control, I=intervention, ITT=intention to treat, ns=non-significant; mITT=modified Intention-To-Treat; RCT=randomized clinical trial

Tabell 2.8 Lamotrigin

First author Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
Duchowny 1999 [23] USA and France	RCT (Multicentre: 40 sites in USA and France)	199 patients (age 2 to 16 years) with refractory partial seizures. Patients received up to 2 AEDs.	AED+ lamotrigine (1–15 mg/kg/day target dose depending on concurrent therapy), n=98 Titration: Depending on concurrent therapy. Baseline: 8 weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=101	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: **All partial seizures:** I: 44/98 (45%), p=0.004 C: 25/101 (25%) **≥50% reduction in focal to bilateral tonic-clonic seizure frequency (ITT):** I: 26/46 (57%), p=0.023 C: 12/40 (30%) **Seizure free (ITT):** Not reported. **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I: 5/98 (5.1%) C: 6/101 (5.9%)	ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients p-values equals I versus C.
Matsuo, 1993 [24] USA	RCT (Multicentre: 15 centres in USA).	216 patients (age 18 to 65 years) with refractory partial-onset seizures. Patients received up to 3 AEDs.	AED+ lamotrigine (300, 500 mg/day target dose), n=143 300 mg/day, (I-300), n=71 500 mg/day, (I-500), n=72	AED+ placebo n=73	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: **All partial seizures:** I-300: 13/71 (18%) I-500: 20/72 (28%)	The target dose could be reduced by 100 mg. ITT Defined as all randomized patients.

			Titration: Patients received 50 mg BID and increased by 100mg/day at weekly intervals until target dose. Baseline: 12 weeks Titration and Maintenance: 24 weeks		I-T: 33/143 (23%) C: 12/73 (16%) **Seizure free (ITT):** Not reported. **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I-300: 3/71 (4%) I-500: 10/72 (14%) I-T: 13/143 (9%) C: 1/73 (1.4%)	ITT was calculated from reported data in the article.
Naritoku, 2007 [25] USA	RCT (Multicentre; sites in North and South America, Europe and Asia).	243 patients (age >12 years) with refractory partial-onset seizures. Patients received 1 to 2 AEDs.	AED+ lamotrigine XR (200–500 mg/day target dose depending on concurrent therapy), n=121 Titration: Depending on concurrent therapy. Baseline: 8 weeks Titration: 7 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=122	**≥50% reduction in seizure frequency, maintenance phase (ITT)**: I: 65/121 (54%) C: 39/122 (32%) **≥50% reduction in focal to bilateral tonic-clonic seizure frequency (mITT)[5]:** I: 52.2% C: 25.5% **Seizure freedom during maintenance phase (ITT):** I: 20/121 (16.5%) C: 6/122 (4.9%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):**	Modified Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. ITT was calculated from reported data in the study.

[5] Not possible to calculate n/N from reported data

					I: 12/121 (9.9%) C: 2/122 (1.6%)	

BID=twice/day; C=control, I=intervention; I-T=Intervention total; ITT=intention to treat, ns=non-significant, p= probability value; PS=partial seizures; RCT=randomized clinical trial; XR=extended release;

Tabell 2.9 Levetiracetam

First author Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
Cereghino 2000 [26] USA	RCT (Multicentre: 41 centres in the United States)	294 patients (age 16 to 70 years) with partial-onset seizures for at least two years. Patients had to have a minimum of 12 partial seizures within 12 weeks before study selection, with a minimum of two partial seizures during the baseline period. Patients received at least 1 AEDs.	AED+ levetiracetam (1000, 3000 mg/day target dose), n=199 1000 mg/day, (l-1000), n=98 3000mg/day, (l-3000), n=101 Titration: Dosage was escalated at 2-week intervals until reaching target dose. Dosages of levetiracetam were 333 mg/day for 2 weeks, then 666 mg/day for 2 weeks and 1000 mg/day started on the first visit of the observation period, or 1000 mg/day, 2000 mg/day, then 3000 mg/day. Baseline: 12 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 14 weeks	AED+ placebo n=95	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: l-1000: 31/98 (31.6%), p<0.001 l-3000: 39/101 (38.6%), p<0.001 C: 10/95 (10.5%) **Seizure free (ITT):** l-1000: 3/98 (3.1%), ns l-3000: 8/101 (7.9%), p=0.01 C: 0/95 (0.0%) **Discontinuation due to adverse events:** l-1000: 6/98 (6.1%) l-3000: 7/101 (6.9%) C: 5/95 (5.3%)	
Glauser 2006 [27,28] US	RCT (Multicentre: 60 centres in the United States and Canada)	216 (age 4 to 16 years) with partial seizures and at least four partial seizures during the 4 weeks preceding the screening visit and to have at least four partial seizures during each 4-week interval of the 8-week baseline period.	AED+ levetiracetam (60 mg/kg/day target dose), n=101 Titration: an initial dose of 20 mg/kg/day then increasing every 2 weeks to a final target dose. Baseline: 8 weeks	AED+ placebo n=97	**≥50% reduction in seizure frequency (mITT)**: I: 45/101 (44.6%), p=0.0002 C: 19/97 (19.6%) **Seizure free (mITT):** I: 7/101 (6.9%) C: 1/97 (1.0%) **Discontinuation due to adverse events:**	mITT: Before breaking the blind, 18 patients were excluded from ITT, including all 16 patients at one site who were excluded because of extensive violation of

		Patients received one or two AEDs.	Titration: 4 weeks Maintenance: 10 weeks		I: 5/101 (5.0%) C: 9/97 (9.3%)	the protocol and consequent unreliability of the data, and 2 patients because they discontinued before taking any study medication. It is unclear to which groups the 16 patients were assigned.
Inoue 2015 [28] Japan	RCT (Multicentre: 56 centres in Japan)	352 patients (age 16 to 65) with a history of partial-onset seizures for more than 2 years, and who experienced partial-onset seizures 12 times or more during the baseline and at least twice every 4 weeks. Patients received one to three AEDs.	AED+ levetiracetam (LEV: 500, 1000, 2000, 3000), n=281 500mg/day, (I-500), n=71 1000mg/day, (I-1000), n=70 2000mg/day, (I-2000), n=70 3000mg/day, (I-3000), n=70 Titration: The dosage for patients assigned to LEV 500 or 1000 mg/day was not up-titrated. Patients randomized to LEV 2000 or 3000 mg/day received LEV 1000 mg/day and had their dosage increased by 1000 mg/day every 2 weeks until the target dose was reached. Baseline: 12 weeks Titration: 4 weeks	AED+ placebo n=70	**≥50% reduction in seizure frequency (mITT)**: I-500: 13/71 (18.3%), ns I-1000: 12/70 (17.1%), ns I-2000: 11/70 (15.7%), ns I-3000: 23/70 (32.8%), p=0.003 C: 8/70 (11.4%) **Seizure free (mITT):** I-500: 0/71 (0%) I-1000: 2/70 (2.9%) I-2000: 2/70 (2.9%) I-3000: 2/70 (2.9%) C: 0/70 (0%) **Discontinuation due to adverse events:** I-500: 2/71 (2.8%) I-1000: 1/70 (1.4%) I-2000: 4/70 (5.7%) I-3000: 6/70 (8.6%) C: 1/70 (1.4%)	mITT: One randomized patient was excluded due to a study drug dispensing error during baseline. Group affiliation unknown.

			Maintenance: 12 weeks			
Peltola 2009 [29] Finland	RCT (Multicentre: 34 centres in 7 countries: Brazil, Finland, India, Mexico, Russia, South Africa, and Ukraine)	158 patients (age 12–70 years) with a confirmed diagnosis of partial-onset seizures for at least 6 months preceding the screening visit. During the 8-week baseline period, patients were required to have at least eight partial seizures, and at least two partial seizures in each 4-week interval of the baseline period. Patients received one up to three AEDs.	AED+ levetiracetam (1000 mg/day target dose), n=79 Baseline: 8 weeks Titration: 0 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=79	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I: 34/79 (43.0%), ns C: 23/79 (29.1%) **Seizure free (ITT):** I: 8/79 (10.1%) C: 1/79 (1.3%) **Discontinuation due to adverse events:** I: 5/79 (6.3%) C: 2/79 (2.5%)	
Shorvon 2004 [30] UK	RCT (Multicentre: 61 centres in 6 countries: Belgium, France, Germany, Luxembourg, Switzerland, and the UK)	324 patients (age 16 to 65 years) with refractory epilepsy. All patients had seizures that had persisted for at least the previous 2 years and had to at least four partial seizures during each 4-week interval in the 8- or 12-week baseline period Patients received one to two AEDs.	AED+ levetiracetam (LEV: 1000, 2000), n=212 1000 mg/day, (I-1000), n=106 2000 mg/day, (I-2000), n=106 Titration: LEV was titrated upward in twice-daily increments of 500 mg at 2-week intervals until patients were stabilized on their assigned dosages. The 1000-mg group received placebo for 2 weeks before initiation of active drug.	AED+ placebo n=112	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I-1000: 23/106 (21.7%), p=0.019 I-2000: 30/106 (28.3%), P<0.001 C: 11/112 (10.4%) **Seizure free (mITT):** I-1000: 5/106 (5.0%) I-2000: 2/106 (2.0%) C: 1/112 (0.9%) **Discontinuation due to adverse events:** I-1000: 8/106 (7.5%) I-2000: 15/106 (14.2%) C: 6/112 (5.4%)	

			Baseline: 8 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks			
RCT (Multicentre: 5 centres in Taiwan)	94 patients (age 16 to 60 years) diagnosed as having epilepsy for ≥6 months before the study. Partial seizures were treatment resistant in all cases, and, during an 8-week baseline period, all patients had at least four complex or secondarily generalized partial seizures. Patients received one up to three AEDs.	AED+ levetiracetam (2000 mg/day target dose), n=47 Titration: The initial dosage was 500 mg twice daily, which was increased to 1,000 mg twice daily after 2 weeks.	Baseline: 8 weeks Titration: 2 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=47	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I: 20/47 (43.5%), p<0.001 C: 5/47 (10.6%) **Seizure free (ITT):** I: 4/47 (8.5%) C: 0/47 (0%) **Discontinuation due to adverse events:** I: 3/47 (6.3%) C: 1/47 (2.1%)	
RCT (Multicentre: 6 centres in China)	206 patients (age 16 to 70 years) with treatment-refractory partial-onset seizures and experiencing at least eight partial-onset seizures during the 8-week historical baseline period. Patients received one or two AEDs	AED+ levetiracetam (3000 mg/day target dose), n=103 Titration: treatment was started with 500 mg twice daily and was uptitrated in twice-daily increments of 500 mg at 2-week intervals; the dose was increased to 2000 mg/day after 2 weeks and to 3000 mg/day after an additional 2 weeks.	Baseline: 8 weeks Titration: 2 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=103	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I: 57/103 (55.3%), p<0.001 C: 26/103 (25.2%) **Seizure free (ITT):** I: 11/103 (10.8%), p=0.012 C: 2/103 (2.0%) **Discontinuation due to adverse events:** I: 0/103 (0%) C: 1/103 (1.0%)	
RCT	56 patients (age 16 to 70 years) diagnosed with partial	AED+ levetiracetam (3000 mg/day target dose), n=28	Baseline: 8 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=28	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I: 13/28 (46.4%), ns C: 11/28 (39.3%)	

	seizures, were refractory to current antiepileptic therapy, and had experienced at least 4 seizures per month. Patients received one or two AEDs	Titration: Patients initially received 1000 mg/day and increased to 2000 mg/day after 2 weeks, and to 3000 mg/day after another 2 weeks.			**Seizure free (ITT):** I: 3/28 (10.7%), C: 2/28 (7.1%) **Discontinuation due to adverse events:** I: 0/28 (0%) C: 0/28 (0%)	

C=Control; I= intervention; ITT=Intention-To-Treat, mITT=modified Intention-To-Treat, ns= non-significant, I=Intervention

Tabell 2.10. Oxkarbazepin

First author Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
Glauser, 2000 [31] USA	RCT (Multicentre: 47 centres in 8 countries: Argentina, Chile, Uruguay, Australia, New Zealand, Canada, Israel, USA.)	267 patients (age 3 to 17 years) with refractory partial seizures. Patients received 1 or 2 AEDs.	AED+ oxcarbazepine (30-46 mg/kg/day target dose), n=138 Titration: Day 1-2; 10mg/kg, day 3-6; 20 mg/kg, day 7-10; 30mg/kg, day 11-14; target dose. Baseline: 56 days Titration: 14 days Maintenance: 98 days	AED+ placebo n=129	**≥50% reduction in partial seizure frequency (ITT)**: I: 55/138 (40%) C: 28/129 (22%) **Seizure free (ITT):** I: 5/138 (3.6%) C: 1/129 (0.8%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I: 14/138 (10%) C: 4/129 (3%)	ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. ITT was calculated from reported data in the article.
French, 2014 [32] USA	RCT (Multicentre: 88 sites in 8 countries in North America (United States, n=25; Mexico, n=13; Canada, n=2) and Eastern Europe/ Russia (Poland, n=18; Russia, n=16; Bulgaria, n=10; Croatia, n=6; Romania, n=5)	366 patients (age 18 to 65 years) with refractory partial-onset seizures. Patients received 1 to 3 AEDs.	AED+ oxcarbazepine XR (1200, 2400 mg/day target dose), n=245 1200 mg/day, (I-1200), n=122 2400 mg/day, (I-2400), n=123 Titration: The dose was increased weekly in 600 mg increments. Baseline: 8 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=121	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: *All seizures:* I-1200: 44/122 (36.1%), p=0.08 I-2400: 50/123 (40.7%), p=0.02 I-T: 94/245 (38%) C: 34/121 (28.1%) **Seizure free (ITT):** I-1200: 6/122 (4.9%), p=0.53 I-2400: 14/123 (11.4%), p=0.008 I-T: 20/245 (8%) C: 4/121 (3.3%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I-1200: 18/122 (15%)	ITT defined as all randomized patients. p-values equals I versus C.

					I-2400: 37/123 (30%) I-T: 55/245 (22%) C: 10/121 (8%)	

AED= anti-epileptic drugs; C=Control; n= number; I=Intervention; I-T=Intervention total; ITT=Intention-To-Treat; p=probability value; RCT=randomised controlled trial (study); XR=extended release

Tabell 2.11 Perampanel

First author Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
French 2012 [33] USA	RCT (Multicentre: 68 centres in 5 countries: Argentina, Canada, Chile, Mexico, and the United States)	390 patients (age 12 to 77 years) diagnosed with partial-onset seizures with or without secondary generalization, had failed ≥2 AEDs, had ≥5 partial seizures during baseline. Patients received at least 3 AEDs.	AED+ perampanel (8, 12 mg/day target dose), n=267 8mg/day, (I-8), n=133 12mg/day, (I-12), n=134 Titration: patients had weekly 2 mg increments up to the randomized dose. Patients experiencing intolerable adverse events (AEs) could defer up-titration or have their dose reduced. Consecutive 2 mg down-titration was discouraged and doses could be increased when tolerability improved. Baseline: 6 weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 13 weeks	AED+ placebo n=121	**≥50% reduction in seizure frequency (mITT)**: I-8: 50/133 (37.6%), ns I-12: 48/134 (35.8%), ns C: 32/121 (26.4%) **Seizure free (mITT):** I-8: 3/133 (2.2%) I-12: 2/134 (1.5%) C: 0/121 (0.0%) **Discontinuation due to adverse events:** I-8: 9/133 (7%) I-12: 24/134 (18%) C: 7/121 (6%)	mITT: 2 Patients were excluded after randomization due to screen failures and, thus, not included in the published data. Group affiliation unknown.
French 2013 [34] USA	RCT (Multicentre: 78 centres in 16 countries: Australia, Austria,	386 patients (age 12 years and older) with a diagnosis of simple or complex partial seizures, and that had at least five partial	AED+ perampanel (8, 12 mg/day target dose), n=250 8 mg/day, (I-8), n=129 12 mg/day, (I-12), n=121	AED+ placebo n=136	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I-8: 43/129 (33.3%), p=0.002 I-12: 41/121 (33.9%), p<0.001	

	Belgium, Germany, Finland, France, United Kingdom, Greece, India, Israel, Italy, The Netherlands, Russia, Sweden, United States, and South Africa)	seizures in the 6-week baseline phase without a 25-day seizure-free period. Patients received at least 3 AEDs.	Titration: perampanel treatment was increased in increments of 2mg/day each week until target dose. Baseline: 6 weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 13 weeks		C: 20/136 (14.7%) **Seizure free (ITT):** I-8: 3/129 (2.3%) I-12: 6/121 (5.0%) C: 2/136 (1.5%) **Discontinuation due to adverse events:** I-8: 11/129 (8.5%) I-12: 23/121 (19.0%) C: 4/136 (2.9%)	
Krauss et al 2012 [35] USA	RCT (Multicentre: 116 centres in 24 countries in Europe, Asia, and Australia)	706 patients (age 12 years and older) with a diagnosis of simple or complex partial seizures, at least five partial seizures in the 6-week baseline phase without a 25-day seizure-free period. Patients received at least 3 AEDs.	AED+ perampanel (2, 4, 8 mg/day target dose), n=521 2 mg/day, (I-2), n=180 4 mg/day, (I-4), n=172 8 mg/day, (I-8), n=169 Titration: perampanel treatment was increased in increments of 2mg/day each week until target dose. Baseline: 6 weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 13 weeks	AED+ placebo n=185	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I-2: 37/180 (20.6%), ns I-4: 49/172 (28.5%), p=0.013 I-8: 59/169(34.9%), p<0.001 C: 33/185 (17.9%) **Seizure free (ITT):** I-2: 3/180 (1.9%) I-4: 8/172 (4.4%) I-8: 8/169(4.8%) C: 2/185 (1.2%) **Discontinuation due to adverse events:** I-2: 10/180 (6%) I-4: 5/172 (3%) I-8: 11/169(7%) C: 6/185 (3%)	
Lagae 2016 [36] Belgium	RCT (Multicentre: 39 centres in 11 countries: India, Hungary,	133 patients (age 12 to 17 years old) with epilepsy with partial-onset seizures and at least	AED+ perampanel (target dose: range of 8–12 mg/day), n=85	AED+ placebo n=48	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I: 49/85 (59.0%), p=0.0144 C: 17/48 (37.0%) **Seizure free (ITT):**	

	Latvia, United States, Thailand, Spain, Australia, Belgium, Czech Republic, Poland, and Republic of Korea)	one partial-onset seizure during the 4-week period. Patients received at least 3 AEDs.	Titration: Patients received perampanel 2 mg/day or matching placebo and were uptitrated weekly in 2-mg increments to the target dose. Baseline: weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 13 weeks		I: 18/85 (23.7%) C: 7/48 (16.3%) **Discontinuation due to adverse events:** I: 3/85 (3.5%) C: 0/48 (0.0%)	

AED= anti-epileptic drugs; C=Control; I=Intervention; ITT=Intention-To-Treat, mITT=modified Intention-To-Treat, ns= non-significant; p=probability value; RCT= randomized control study

Tabell 2.12 Pregabalin

First author Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
Beydoun 2005 [37] USA	RCT (Multicentre: 43 centres in USA and Canada)	313 patients (age 17 to 82 years) with medically refractory partial epilepsy. Patients received 1 to 3 AEDs.	AED+ pregabalin (600 mg/day target dose, BID or TID), n=215 600mg/day BID, (I-600B), n=104 600mg/day TID, (I-600T), n=111 Titration: 50 or 75 mg/day. Dosing was escalated incrementally every 2 days to reach 600 mg/day by day 8. Baseline: 8 weeks Titration: 8 days Maintenance: 11 weeks	AED+ placebo n=98	**≥50% reduction in partial seizure frequency (ITT)**: I-600B: 44/104 (42%), p≤0.001 I-600T: 54/111 (49%), p≤0.001 I-T: 98/215 (45.6%) C: 9/98 (9%) **Seizure free during maintenance phase (ITT):** I-T: 6/215 C: 0/98 **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I-600B: 27/104 (26%) I-600T: 21/111 (19%) I-T: 48/215 (22%) C: 7/98 (7%)	ITT was defined as all randomized patients p-values equals I versus C. Data on seizure freedom was collected from Pulman et al. 2014 [38].
Elger, 2005 [39] USA	RCT (Multicentre: 53 centres in Canada and Europe; Austria, France, Germany, Italy, Lithuania, Spain, and the United Kingdom)	341patients (age 18 to 78 years) with a diagnosis of epilepsy with partial seizures. Patients received 1 to 3 AEDs.	AED+ pregabalin (600 mg/day BID or flexible 150-600 mg/day target dose), n=268 600 mg/day, (I-600), n=137 150-600 mg/day, (I-150-600), n=131 Titration:	AED+ placebo n=73	**≥50% reduction in partial seizure frequency (ITT)**: I-600: 62/137 (45.3%), p=0.001 I-150-600: 41/131 (31.3%), p=0.001 I-T: 103/268 (38%) C: 8/73 (11%) **≥50% reduction in focal to bilateral tonic-clonic seizure frequency**:	Patients who experienced intolerable adverse events could reduce their daily dose (e.g., the number of capsules taken daily) to the previous level (e.g., 450 to 300 mg/day, or 600 to 450 mg/day) for the remainder of the treatment period. While all patients could reduce the number of capsules of study medication, only those in the I-flexible 150-600 group received an actual dose reduction. ITT was defined as all randomized patients.

			I-600 received 600 mg/day (300 mg BID) on day 1 and for the entire treatment period. I-150-600 started on the lowest therapeutic dose of 150 mg/day (75 mg BID) for the first 2 weeks, and then increased to 300 mg/day for the next 2 weeks. Seizure-free patients during these first 4 weeks remained on 300 mg/day for the remainder of the study, patients experiencing seizures increased their dose to 450 mg/day for the next 4 weeks. At week 8, patients who had been seizure-free for the preceding 4 weeks remained on 450 mg/day for the remainder of the study, while those still experiencing seizures increased their dose to 600 mg/day.		**Seizure free during last 4 weeks (ITT):** I-600: 17/137 (12.4%) I-150-600: 16/131 (12.2%) I-T: 33/268 (12%) C: 6/73 (8.2%) **Seizure free during entire double-blind phase (ITT):** I-600: 4/137 (2.9%) I-150-600: 4/131 (3.1%) I-T: 8/268 (3.0%) C: 1/73 (0%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I-600: 45/137 (32.8%) I-150-600: 16/131 (12.2%) I-T: 61/268 (23%) C: 5/73 (6.8%)	p-values equals I versus C.

			Baseline: 6 weeks Titration: I-600; 0 weeks I-150-600; 0-8 weeks Maintenance: I-600; 12 weeks I-150-600; 4-12 weeks			
French, 2003 [40] USA	RCT (Multicentre: 76 centres in the USA and Canada)	4555 patients (age 12 to 75 years) with refractory partial seizures. Patients received 1 to 3 AEDs.	AED+ pregabalin (50, 150, 300, 600 mg/day target dose), n=355 50 mg/day, (I-50), n=88 150 mg/day, (I-150), n=88 300 mg/day, (I-300), n=90 600 mg/day, (I-600), n=89 Baseline: 8 weeks Titration: 0 Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=100	**≥50% reduction in partial seizure frequency (ITT):** I-50: 13/88 I-150: 27/88 I-300: 36/90 I-600: 45/89 I-T: 121/355 (34%) C: 14/100 (14%) **Seizure free (ITT):** I-50: 1/88 I-150: 0/88 I-300: 0/90 I-600: 1/89 I-T: 2/355 (0.6%) C: 0/100 (0%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I-50: 6/88 (6.8%), p=ns I-150: 1/86 (1.2%), p=0.006 I-300: 13/90 (14.4%), p≤0.001 I-600: 21/89 (23.6%), p≤0.001 C: 5/100 (5%)	ITT= All randomized patients. Data on ≥50% reduction in seizure frequency and seizure freedom were collected from Pulman et al. 2014 [38]. p-values equals I versus C.

French, 2014 [41] USA	RCT (Multicentre; 66 centres in 18 countries: United States, Bulgaria, Czech Republic, Germany, Hungary, Poland, Romania, Hong Kong, India, Malaysia, Singapore, Thailand, Argentina, Bosnia and Herzegovina, Mexico, Puerto Rico, Russian Federation, Serbia.	325 patients (age 18 to 75 years) with treatment resistant partial seizures. Patients received 1 to 3 AEDs.	AED+ pregabalin (165, 330 mg/day target dose), n=215 165 mg/day, (I-165), n=101 330 mg/day, (I-330), n=114 Titration: 82.5 mg for 3 days followed by 165 mg dose escalation. I-330 patients were escalated on day 14. Baseline: 8 weeks Titration: 2 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=110	**≥50% reduction in partial seizure frequency (ITT)**: I-165: 37/101 (37%) I-330: 51/114 (45%) I-T: 88/215 (41%) C: 39/110 (35%) **Seizure free (ITT):** Not reported. **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I-165: 3/101 (3%) I-330: 8/114 (7%) I-T: 11/215 (5%) C: 3/110 (2.7%)	No dosage reductions were permitted at any time. ITT was defined as all randomized patients. ITT was calculated from reported data in the article.

BID=twice/day; C=Control; I=Intervention; I-T=Intervention total; ITT=Intention-To-Treat; ns=non-significant; p=probability value; TID=three times/day

Tabell 2.13. Topiramat

First author Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
Ben-Menachem, 1996 [42] Sweden	RCT, multicentre (4 centres in Sweden, Norway, Denmark and Germany)	56 adults (age 18-65 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs Male/female: 84/16%	AED+ topiramate (800 mg/day target dose) n=28 Titration= increase from 100 mg/day to target dose or maximal tolerated dose, increments 100-200 mg/week Baseline: 8 weeks Titration: 5 weeks Maintenance: 8 weeks	AED+ placebo, n= 28	**≥50% reduction in monthly partial seizure frequency**: I: 12/28 (43%) C: 0/28 (0%) p=0.001 **Seizure-free:** not reported **Discontinuation due to adverse events:** I: 6/28 (2%) C: 0/28 (0%)	ITT analysis
Chung, 2014 [43] USA	RCT, multicentre phase III study (66 centres in 16 countries: Argentina, Australia, Belgium, Canada, Chile, Germany, Greece, Hungary, India, Israel, New Zealand, Poland, Russia, South Africa, Spain, and the United States)	249 adults (age 18-75 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-3 background AEDs Male/female: 132/117	AED+ topiramate (200 mg/day target dose) n=124 Titration=increase from 50 mg/day to target dose, increments 50 mg/week Baseline: 8 weeks Titration: 3 weeks Maintenance: 8 weeks	AED+ placebo n=125	**≥50% reduction in weekly partial seizure frequency**: I: 47/124 (38%) C: 29/125 (23%) p=0.013 **Seizure-free during double-blind phase:** I: 4/124 (3%) C: 2/125 (2%) (ns) **Discontinuation due to adverse events:** I: 12/124 (10%) C: 4/125 (3%)	ITT analysis

Elterman, 1999 [44] USA	RCT, multi-centre (16 centres in USA and Costa Rica)	86 children and adolescents (age 2-16 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs Male/female: 56/44%	AED+ topiramate, (125-400 mg/day target dose, dependent on patient weight) n=41 Titration: Increase from 25 mg/day to target dose at 4 2-week intervals Baseline: 4 weeks Titration: 8 weeks, Maintenance: 8 weeks	AED+ placebo, n=45	**≥50% reduction in partial seizure frequency**: I: 16/41 (39%) C: 9/45 (20%) p=0.080 **≥50% reduction in focal to bilateral tonic-clonic seizure frequency**: I: 9/20 (45%) C: 6/20 (30%) **Seizure-free during maintenance phase:** I: 4/41 (10%) C: 2/45 (4%) **Discontinuation due to adverse events:** I: 0/41 (0%) C: 1/45 (2%)	ITT analysis
Faught, 1996 [45] USA	RCT, multicentre (17 centres)	181 adults (age 18-68 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs Male/female: 143/38	AED+ topiramate (200, 400 or 600 target dose) N=136 200 mg/day, n=45 (I-200) 400 mg/day, n=45 (I-400) 600 mg/day, n=46 (I-600) Titration: Increase from 100 mg/day to target dose or maximum tolerated dose, increment 100-200 mg/ week Baseline: 12 weeks	AED+ placebo n=45	**≥50% reduction in partial seizure frequency**: I-200: 12/45 (27%) p=0.620 I-400: 21/45 (47%) p=0.013 I-600: 21/46 (46%) p=0.027 C: 8/45 (18%) **≥50% reduction in focal to bilateral tonic-clonic seizure frequency (mITT)**: I-200: 10/14 (21%) I-400: 13/15 (71%) I-600: 10/13 (77%) C: 3/14 (21%) **Seizure-free, total partial seizures:** not reported	ITT analysis

			Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks		**Free from focal to bilateral tonic-clonic seizure:** I-200: 3/14 (21%) I-400: 8/15 (53%) I-600: 4/13 (31%) C: 0/14 (0%) **Discontinuation due to adverse events:** I-200: 4/45 (9%) I-400: 9/45 (20%) I-600: 13/46 (28%) C: 7/45 (16%)	
Guberman, 2002 [46] USA	RCT, multicentre (centres in Hungary, Poland, Israel, Canada, Russia, Czech Republic)	263 adults (age 18-67 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs (carbamazepine with or without another AED) Male/female: 52/48%	AED+ topiramate (200 mg/day target dose) n=171 Two different titration strategies: Group I (TPM 25/25): 200 mg/day over 8 weeks (increase from 25 mg/day to target dose, 25 mg/day weekly increments) n=75 patients Group II (TPM 50/50): 200 mg/day over 4 weeks (increase from 50 mg/day to target dose, 50 mg/day weekly increments) n=73 patients Baseline: 4 weeks Titration: 4/8 weeks	AED+ placebo n=92	**≥50% reduction in monthly partial seizure frequency**: I: 77/171 (45%) C: 22/92 (24%) p<0.001 **≥50% reduction in focal to bilateral tonic-clonic seizure frequency (mITT)**: I: 28/55 (50%) C: 12/36 (34%) **Seizure-free:** I: 10/171 (6%) C: 2/92 (2%) **Discontinuation due to adverse event:** I: 13/171 (8%) C: 2/92 (2%)	Two different titration strategies were tested. Results from both titration groups are pooled in the table (I) ITT data

			Stabilization: 4/8 weeks			
Korean Topiramate study group, 1999 [47] Korea	RCT, multicentre	177 adults (age 16-65 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs Male/female: 95/82	AED+ topiramate (600 mg/day target dose) n=91 Titration: increase from 50 mg/day to target dose or maximum tolerated dose, increment 50-100 mg/week Baseline: 12 weeks Titration: 10 weeks, Maintenance: 8 weeks	AED+ placebo n=86	**≥50% reduction in monthly partial seizure frequency:** I: 45/91 (49%) C: 11/86 (13%) **Seizure-free during double-blind phase:** I: 7/91 (8%) C: 1/86 (1%) **Discontinuation due to adverse events:** I: 7/91 (8%) C: 3/86 (3%)	ITT data, patients not reported were assumed to be non-responders
Privitera 1996 [48] USA	RCT, multicentre (17 centres)	190 adults (age 18-68 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs Male/female: 152/38	AED+ topiramate (600, 800 or 1000 mg/day target dose) n=143 600 mg/day (I-600) n=48 800 mg/day (I-800) n=48 1000 mg/day (I-1000) n=47 Titration: increase from 100 mg/day to target dose or maximum tolerated dose, incre-ment100 mg/week Baseline: 12 weeks Titration: 6 weeks	AED+ placebo n=47	**≥50% reduction in partial seizure frequency:** I-600: 21/48 (44% p<0.001 I-800: 19/48 (40%) p=0.001 I-1000: 18/47 (38%) p=0.001 C: 4/47 (9%) **≥50% reduction in focal to bilateral tonic-clonic seizure frequency**: I-600: 8/12 (67%) I-800: 8/17 (47%) I-1000: 6/11 (55%) C: 6/17 (35%) **Seizure-free:** not reported **Discontinuation due to adverse events:** I-600: 10/48 (21%)	ITT analysis

			Maintenance: 12 weeks		I-800: 5/48 (10%) I-1000: 8/47 (17%) C: 1/47 (2%)	
Sharief, 1996 [49] UK	RCT, multicentre (4 sites in Sweden, Spain, UK and France)	47 adults (age 15-65 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs Male/female: 40/7	AED+ topiramate (400 mg/day target dose) n=23 Titration: 100 mg/day first week, 200 mg/day second week, 400 mg/day third week, or maximum tolerated dose Baseline: 8 weeks, titration: 3 weeks, maintenance: 8 weeks	AED+ placebo n=24	≥50% reduction in monthly partial seizure frequency: I: 8/23 (35%) C: 2/24 (8%) p=0.033 ≥50% reduction in focal to bilateral tonic-clonic seizure frequency: I: 10/14 (71%) C: 3/8 (38%) Seizure-free during double-blind phase: I: 2/23 (9%) C: 0/24 (0%) Free from focal to bilateral tonic-clonic seizure: I: 6/14 (43%) C: 2/8 (25%) Discontinuation due to adverse events: I: 6/23 (26%) C: 1/24 (4%)	ITT analysis
Tassinari 1996 [50] Italy	RCT, multicentre (6 sites in UK, Italy, France, Norway and Denmark)	60 adults (18-65 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs Male/female: 47/13	AED+ topiramate (600 mg/day target dose) n=30 Titration: increase from 100 mg/day to target dose or maximum tolerated dose, increment 100-200 mg/week Baseline: 8 weeks, ´	AED+ placebo n=30	**≥50% reduction in monthly partial seizure frequency:** I: 14/30 (47%) C: 3/30 (10%) p=0.001 **Seizure-free during double-blind phase:** I: 0/30 (0%) C: 0/30 (0%) **Discontinuation due to adverse events:** I: 4/30 (13%)	ITT analysis

			Titration: 4 weeks Maintenance: 8 weeks		C: 1/30 (3%)	
Yen 2000 [51] China	RCT, single-centre	46 adults (age 18-54 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-4 background AEDs Male/female: 19/27	AED+ topiramate (300 mg/day target dose) n=23 Titration: increase from 50 mg/day to target dose or maximum tolerated dose, increment 50 mg/week Baseline: 8 weeks, ´ Titration: 6 weeks Maintenance: 8 weeks	AED+ placebo, n=23	**≥50% reduction in monthly partial seizure frequency:** I: 11/23 (48%) C: 3/23 (13%) p=0.01 Seizure-free: not reported **Discontinuation due to adverse events:** I: 2/23 (9%) C: 2/23 (9%)	ITT analysis
Zhang, 2011 [52] China	RCT, single-centre	86 adults (age ≥65 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-3 background AEDs Male/female: 49/37	AED+ topiramate (200 mg/day target dose). n=46 patients Titration: increase from 25 mg/day to target dose, increment 25 mg/week Baseline: 8 weeks, Titration: 8 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=40	**≥50% reduction in partial seizure frequency**: I: 22/46 (47.8%) C: 3/40 (7.5%) p<0.05 **Seizure-free:** not reported **Discontinuation due to adverse events:** not reported	ITT analysis

AED= anti-epileptic drugs; C=control, I=intervention, ITT=intention to treat, ns=non-significant; p=probability value; RCT=randomized clinical study; TPM=topiramate

Tabell 2.14. Vigabatrin

First author Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
Bruni 2000 [53] Canada	RCT (Multicentre: 10 centres in Canada)	111 patients (age 18 to 50 years) with a diagnosis of complex partial seizures or partial seizures with secondary generalization, Patients were required to have a minimum of six complex partial seizures or partial seizures secondarily generalized over the eight-week period preceding entry. Patients received at least 2 AEDs.	AED+ vigabatrin (VGB: 1 to 4 g/day), n=58 Titration: A starting dose of 500 mg b.i.d. At eight-week intervals thereafter the daily dose was increased by 1 gram (500 mg b.i.d.) up to a maximum of 4 grams. Patients not having experienced any seizures during the last 6 weeks of any of these eight-week intervals had their dose increased by one gram and if complete seizure control was maintained, that dose was continued throughout the remainder of the segment. If, at the next visit additional seizures had occurred, the patient continued dose escalation. Baseline: 12 weeks Titration: 32 weeks Maintenance: 4 weeks	AED+ placebo, n=53	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I: 28/58 (48.3%), p=0.022 C: 14/53 (26.4%) **Seizure free (ITT):** I: 5/58 (9%), C: 2/53 (4%) **Discontinuation due to adverse events:** I: 6/58 (10.3%) C: 4/53 (7.5%)	
Dean 2000 [54] USA	RCT (Multicentre: 14 centres in USA)	174 patients (age 18 to 60 years) with documented, uncontrolled complex partial seizures or partial seizures with secondary generalization. Lack of adequate seizure control was de-	AED+ vigabatrin (VGB: 1, 3, 6 g/day target dose), n=129 1 g/day, (I-1), n=45 3 g/day, (I-3), n=43 6 g/day, (I-6), n=41 Titration: the initial VGB dosage of	AED+ placebo, n=45	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT):** I-1: 11/45 (24%), p=0.025 I-3: 22/43 (51%), p<0.001 I-6: 22/41 (54%), p>0.001 C: 3/45 (7%) **Seizure free (ITT):** I-1: 0/45 (0.0%)	

		fined as at least six seizures plus a seizure-free interval of <28 days during the last 8 weeks of the pretreatment evaluation period. Patients received 1 to 2 AEDs	1 g/day was increased by 0.5 g/day each week on days 1 and 5 until the assigned target dose. Baseline: 12 weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 12 weeks		I-3: 4/43 (9.3%) I-6: 5/41 (12.2%) C: 0/45 (0.0%) **Discontinuation due to adverse events:** I-1: 3/45 (6.5%) I-3: 5/43 (11.4%) I-6: 8/41 (18.2%) C: 1/45 (2.2%)	
French 1996 [55] USA	RCT (Multicentre)	182 patients (age 18 to 60) diagnosed with complex partial seizures. All patients studied had at least six documented complex partial seizures during the last 8 weeks of baseline period. Patients received 1 to 2 AEDs	AED+ vigabatrin (3 g/day target dose), n=92 Titration: The dose of vigabatrin was increased as follows: week 1, one tablet twice daily (1 g/day); week 2, one tablet in the morning and two tablets at night (1.5 g/day); week 3, two tablets twice daily (2 g/day); and week 4, two tablets in the morning and three tablets at night (2.5 g/day). The dose of vigabatrin was increased to three tablets twice a day (3 g/day) at the start of week 1 during maintenace. Baseline: 12 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo, n=90	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I: 40/92 (43.5%), p<0.001 C: 17/90 (18.9%) **≥50% reduction in focal to bilateral tonic-clonic seizure frequency**: I: 15/31 (52%) C: 15/29 (48%) **Seizure free (ITT):** I: 5/92 (4.5%) C: 0/90 (0.0%) **Free from focal to bilateral tonic-clonic seizures**: I: 7/31 (23%) C: 7/29 (24%) **Discontinuation due to adverse events:** I: 7/92 (7.6%) C: 2/90 (2.2%)	
Grünewald 1994 [56]	RCT	45 patients (age 15 to 61 years) with partial seizures	AED+ vigabatrin (3 g/day target dose), n=22	AED+ placebo, n=23	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I: 10/22 (45.5%), p=0.016	

United Kingdom		refractory to optimal antiepileptic drug treatment. Patients received 1 to 2 AEDs	Titration: 1 g twice daily increasing after 14 days to 1.5 g twice daily Baseline: 8 weeks Titration: 2 weeks Maintenance: 18 weeks		C: 3/23 (13.0%) **Seizure free (ITT):** I: 1/22 (4.5%) C: 0/23 (0.0%) **Discontinuation due to adverse events:** I: 2/22 (9.1%) C: 0/23 (0.0%)	

C=Control; I=Intervention; ITT=Intention-To-Treat, ns= non-significant; p= probability value; RCT= randomized controlled study

Tabell 2.15 Zonisamide

First author Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
Brodie 2005 [57] UK	RCT (Multicentre: 54 centres across 18 European countries (49 centres) and South Africa (five centres).)	351 patients (age 12 to 77 years) with refractory partial seizures. Patients received 1 to 3 AEDs.	AED+ zonisamide (100, 300, 500 mg/day target dose), n=231 100 mg/day, (I-100), n=57 300 mg/day, (I-300), n=56 500 mg/day, (I-500), n=118 Titration: I-100, I-300, I-500; 25 mg (a.m.) + 25 mg (p.m.) on days 1–3, increasing to 50 mg + 50 mg on days 4–7. I-300; the dose was increased at weekly intervals, reaching 100 mg + 200 mg daily in week 16. I-500; dose increments were continued for patients in the	AED+ placebo n=120	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: *SP+CP seizures:* I-100: 17/57 (30%), p=ns I-300: 19/56 (34%), p=ns I-500: 52/118 (44.3%), p<0.001 I-T: 88/231 (38%) C: 24/120 (20%) *All seizures:* I-100: 17/57 (30%), p=ns I-300: 19/56 (34%), p=ns I-500: 55/118 (46.6%), p<0.001 I-T: 91/231 C: 21/120 (17.5%) **Seizure free (ITT):** I-500: 6/118 (5%), C: 2/120 (1.7%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I-100: 0/57 (0%) I-300: 7/56 (12.5%) I-500: 29/118 (24.6%) C: 8/120 (6.7%)	ITT defined as all randomized patients. ITT was calculated from reported data in the article. p-values equals I versus C.

			500mg/day group, reaching 200 mg + 300 mg daily in week 18. Baseline: 12 weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 18 weeks			
Faught 2001 [58] USA	RCT (Multicentre: 20 centres in USA).	203 patients (age 13 to 68 years) with refractory partial-onset seizures. Patients received 1 to 2 AEDs.	AED+ zonisamide (400 mg/day target dose), n=118 Titration: Patients received either 100 mg/d of zonisamide for weeks 1 through 5, 200 mg during week 6, 300 mg during week 7, and 400 mg weeks 8 through 12. Or patients received 100 mg/d of zonisamide for the first week, 200 mg/d over weeks 2 through 6, 300 mg/d for week	AED+ placebo n=85	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I: 41/118 (35%) C: 16/85 (19%) **Seizure free (ITT):** I: 6/118 (5%) C: 2/85 (2.4%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I: 19/118 (16%) C: 7/85 (8.2%)	ITT defined as all randomized patients. ITT was calculated from reported data in the article.

			7, and 400 mg/d for weeks 8 through 12. Baseline: 4 weeks Titration: 7 weeks Maintenance: 5 weeks			
Guerrini 2013 [59] Italy	RCT (Multicentre; 41 sites in Europe and India).	207 patients (age 6 to 17 years) with refractory partial-onset seizures. Patients received 1 to 2 AEDs.	AED+ zonisamide (500 mg/day target dose), n=107 Titration: 1 mg/kg/day and titrated in weekly increments of 1 mg/kg over 8 weeks to a target dose of 8 mg/kg/day (maximum 500 mg/day). Baseline: 8 weeks Titration: 8 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=100	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I: 53/107 (50%), p=0.0044 C: 31/100 (31%) **Seizure free (ITT):** I: 15/107 (14%), p=0.0049 C: 3/100 (3%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I: 1/107 (0.9%) C: 3/100 (3%)	In the event of dose-limiting adverse events (AEs) during titration, one down-titration to a lower dose was permitted, which was titrated up again when tolerability improved. Patients not titrating up following a dose reduction continued unchanged on the lower dose during the maintenance period. ITT defined as all randomized patients. p-values equals I versus C.
Lu 2011 [60] China	RCT	104 patients (age 18 to 70	AED+ zonisamide	AED+ placebo n=51	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: I: 29/53 (54.7%) C: 18/51 (35.3%)	ITT defined as all randomized patients.

		years) with refractory partial seizures. Patients received 1 to 2 AEDs.	(300, 400 mg/day target dose), n=53 Titration: zonisamide was supplied by Eisai Co. Ltd, Tokyo, Japan (ZJ) or by Shenzhen Zifu Co. Ltd, China (ZC). ZJ; 100 mg/day for 2 weeks, 200 mg/day at week 3, target dose of 300 mg/day at week 4. ZC; 100 mg/day, weekly increment of 100 mg to target dose of 400 mg/day at week 4. Baseline: 12 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks		**≥50% reduction in focal to bilateral tonic-clonic seizure frequency (ITT)**: I: 18/36 (50%) C: 12/32 (34%) **Seizure free (ITT):** I: 3/53 (5.7%) C: 1/51 (2%) **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I: 0/53 (0%) C: 0/51 (0%)	
Sackellares 2004 [61] USA	RCT (Multicentre; 4 centres in USA).	152 patients (age 18 to 70	AED+ zonisamide (7 mg/kg/day=4	AED+ placebo n=74	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: *Complex partial seizures:* I: 24/78 (30.8%)	ITT defined as all randomized patients. p-values equals I versus C.

		years) with refractory partial seizures. Patients had to receive at least one, but no more than two, of either phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or primidone.	00-600 mg/day target dose), n=78 Titration: 100 mg/day (1.5 mg/kg/d) for one week, 200 mg/day (3 mg/kg/d) at week 2, 400 mg/day (6 mg/kg/d) at week 3, until target dose was reached. Baseline: 8-12 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks		C: 10/74 (13.5%) p=0.0159 *All seizures:* I: 22/78 (28.2%) C: 12/74 (16.2%) p=0.0796 **Seizure free (ITT):** Not reported. **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I: 12/78 (15.4%) C: 1/74 (1.4%)	
Schmidt 1993 [62] Germany	RCT (Multicentre; 9 centres in Europe).	139 patients (age 18 to 59 years) with refractory partial seizures. Patients received up to 3 AEDs.	AED+ zonisamide (20 mg/kg/day maximum target dose), n=71 Titration: 1.5 mg/kg/day, increased on day 8 to 3.0 mg/kg/day and on day 15 to 6.0 mg/kg/day.	AED+ placebo n=68	**≥50% reduction in seizure frequency (ITT)**: *Generalized and partial seizures:* I: 21/71 (29.9%) C: 6/68 (9.4%) p<0.05 **Seizure free (ITT):** Not reported. **Discontinuation due to adverse events (ITT):** I: 2/71 (2.8%) C: 0/68 (0%)	ITT defined as all randomized patients. p-values equals I versus C.

			Baseline: 8-12 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks				

C=Control; CP=complex partial seizures; I=Intervention; I-T=Intervention total; ITT=Intention-To-Treat; ns=non-significant; p=probability value; SP=simple partial seizures

Tabellering inkluderade studier- brivaracetam

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
1	Biton 2014 [1] USA	RCT (Multi-centre: 85 centres in five countries: Australia, Brazil, Canada, Mexico, and the USA)	400 patients (age 16 to 70 years) diagnosed with two or more partial-onset seizures/month during the 3 months prior to screening and eight or more partial-onset seizures during the 8-week prospective baseline period. Patients were uncontrolled on one	AED+ brivaracetam (BRV: 5, 20, 50 mg/day target dose), n=298 5 mg/day, (I-5), n=97 20 mg/day, (I-20), n=100 50 mg/day, (I-50), n=101 Baseline: 8 weeks Titration: 0 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ Placebo, n=98	≥50% reduction in seizure frequency (mITT): I-5: 21/97 (21.6%), p=0.353 I-20: 23/100 (23.0%), p=0.239 I-50: 33/101 (32.7%), p=0.008 C: 16/98(16.3%) Seizure free (mITT): I-5: 1/97 (1.0%) I-20: 1/100 (1.0%) I-50: 4/101 (4.0%), C: 0/98 (0.0%) Discontinuation due to adverse events: I-5: 8/97 (8 %) I-20: 5/100 (5 %), I-50: 6/101 (6 %), C: 2/98 (2 %)	mITT: 4 participants were excluded from published analyses due to failure to take the study medication and randomization issues. Group affiliation not reported.

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
			to two concomitant AEDs at optimal stable dosages.				
2	French 2010 [2] USA	RCT (Multicentre: 41 centres in four countries: Brazil, India, Mexico, and the USA)	210 patients (age 16 to 65 years) diagnosed at least four partial-onset seizures/month during the 4-week prospective baseline period. Patients were taking one to two concomitant AEDs at optimal stable dosages.	AED+ brivaracetam (BRV: 5, 20, 50 mg/day target dose), n=154 5 mg/day, (I-5), n=50 20 mg/day, (I-20), n=52 50 mg/day, (I-50), n=52 Baseline: 4 weeks Titration: 0 weeks Maintenance: 7 weeks	AED+ Placebo, n=54	≥50% reduction in seizure frequency (mITT): I-5: 16/50 (32.0%), p=0.047 I-20: 23/52 (42.2%), p<0.002 I-50: 29/52 (55.8%), p<0.001 C: 9/54 (16.7%) Seizure free (mITT): I-5: 4/50 (8.0%) I-20: 4/52 (7.7%) I-50: 4/52 (7.7%), C: 1/54 (1.9%) Discontinuation due to adverse events: I-5: 2/50 (4.0%) I-20: 1/52 (1.9%), I-50: 1/52 (1.9%), C: 3/54 (5.6%)	mITT: 2 participants were excluded from published analyses due to lost to follow-up before first drug intake. Group affiliation not reported.
3	Klein 2015 [3] USA	RCT (Multicentre: 147centres in 27 countries: North	768 patients (age 16 to 80 years) with well-characterized focal epilepsy or epileptic	AED+ brivaracetam (BRV: 100, 200 mg/day target dose), n=505	AED+Placebo, n=263	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I-100: 98/254 (38.6%), p<0.001 I-200: 94/251 (37.5%), p<0.001	

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
		America, Western Europe, Eastern Europe, Latin America, and Asia)	syndrome, uncontrolled with one or two concomitant AEDs at stable dosage for at least 1 month before first visit.	100 mg/day, (I-100), n=254 200 mg/day, (I-200), n=251 Baseline: 8 weeks Titration: 0 weeks Maintenance: 12 weeks		C: 56/263 (21.3%) Seizure free (ITT): I-100: 13/254 (5.1%), p=0.003 I-200: 10/251 (4.0%), p=0.019 C: 2/263 (0.8%) Discontinuation due to adverse events: I-100: 21/254 (8.3%), I-200: 17/251 (6.8%), C: 10/263 (3.8%)	
4	Kwan 2014 [4] Australia	RCT (Multicentre: 74 centres in 15 countries: Austria, Belgium, Czech Republic, Germany, Hong Kong, India, Italy, Norway, Republic of South Africa, Russian	480 patients (age 16 to 70 years) with ≥2 focal seizures/month (with or without secondary generalization) or ≥2 days with primary generalized seizures/month in the 3 months prior to screening, and ≥4 focal seizures or generalized seizure (any	AED+ brivaracetam (BRV: 20-150 mg/day individualize target dose), n= 359 Focal seizures: n=323 Generalized seizures: n=36 Titration: During the dose-finding period, BRV was initiated at 20 mg/day and uptitrated in a stepwise manner to 50, 100, or 150 mg/day, at 2-week intervals based on	AED+Placebo, n=121 Focal seizures: n=108 Generalized seizures: n=13	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): *Focal seizures* I: 110/323 (34.1%), p=0.056 C: 26/108 (24.1%) *Generalized seizures* I: 18/36 (50.0%), C: 4/13 (30.8%) Seizure free (ITT): *Focal seizures* I: 5/323(1%), C: 0/108 (0%) Discontinuation due to adverse events: *Focal+ generalized seizures*	Discontinuation due to adverse events was not reported separately for patient groups with focal and generalized seizures.

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
		Federation, Singapore, South Korea, Sweden, Taiwan, and Ukraine)	type) days during baseline. Focal epilepsy: n=431 Generalized epilepsy: n=49 Patients were uncontrolled on one to three concomitant AEDs.	the investigator's assessment of efficacy and tolerability. Patients remained on the dose received at the end of the dose-finding period during the maintenance period. Baseline: 4 weeks Titration: 8 weeks Maintenance: 8 weeks		I: 23/359 (6.4%), C: 7/121 (5.8%)	
5	Ryvlin 2014 [5] France	RCT (Multicentre: 88 centres in 12 countries: Poland, India, France, Germany, Spain, Italy, Switzerland, Hungary, Finland, The Netherlands, Belgium,	399 patients (age 16 to 70 years) with focal epilepsy with a history of focal seizures with or without secondary generalization, and two or more focal seizures/ month for 3 months prior to screening and eight or more focal seizures during the 8-week prospective	AED+ brivaracetam (BRV: 20, 50, 100 mg/day target dose), n=298 20mg/day, (I-20), n=99 50mg/day, (I-50), n=99 100mg/day, (I-100), n=100 During the treatment period, the dose of study medication could be reduced once using the fallback option at	AED+Placebo, n=100	≥50% reduction in seizure frequency (mITT): I-20: 27/99 (27.3%), p=0.339 I-50: 27/99 (27.3%), p=0.372 I-100: 36/100 (36.0%), p=0.023 C: 20/100 (20.0%) Seizure free (mITT): I-20: 2/99 (2.0%) I-50: 0/99 (0.0%) I-100: 4/100 (4.0%), C: 0/100 (0.0%) Discontinuation due to adverse events: I-20: 4/99 (4.0%) I-50: 6/99 (6.0%),	mITT: 1 participant was excluded from published analyses due to failure to take the study medication. Group affiliation not reported.

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
		and the UK)	baseline period. Patients were receiving one or two concomitant AEDs.	the discretion of the investigator. Baseline: 8 weeks Titration: 0 weeks Maintenance: 12 weeks		I-100: 5/100 (5.0%), C: 4/100 (4.0%)	
6	Van Paesschen 2013 [6] Belgium	RCT (Multicentre: 42 centres in 9 European countries: Belgium, Czech Republic, Finland, France, Germany, The Netherlands, Poland, Spain and the United Kingdom)	157 patients (age 16 to 65 years) with partial-onset seizures. All study participants were required to have well-characterized focal epilepsy or epileptic syndrome, two or more partial-onset seizures per month during the 3 months prior to study entry, four or more partial-onset seizures during the baseline period. Patients were receiving one	AED+ brivaracetam (BRV: 50, 150 mg/day target dose), n=105 50mg/day, (I-50), n=53 200mg/day, (I-150), n=52 Titration: Patients randomized to BRV 50 mg/day started at a dose of 25 mg/day, and were up-titrated to 50 mg/day after 1 week. Patients randomized to BRV 150 mg/day started at a dose of 50 mg/day and were up-titrated to 100 mg/day after 1 week and 150 mg/day after 2 weeks.	AED+Placebo, n=52	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I-50: 21/53 (39.7%), p=0.077 I-150: 17/52 (33.3%), p=0.261 C: 12/52 (23.1%) Seizure free (ITT)*: I-50: 5/53 (9.4%) I-150: 3/52 (5.8%), p=0.019 C: 1/52 (1.9%) Discontinuation due to adverse events: I-50: 2/53 (3.8%), I-150: 3/52 (5.8%), C: 2/52 (3.8%)	*only reported for the entire 10-weeks treatment period

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
			or two concomitant AEDs.	Baseline: 4 weeks Titration: 3 weeks Maintenance: 7 weeks			

ITT=Intention-To-Treat, mITT= modified Intention-To-Treat, ns= non-significant, I=Intervention, C=Control, p-values equals I versus C

Tabellering av inkluderade studier – eslikarbazepinacetat

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
7	Ben-Menachem 2010 [7] Sweden	RCT (Multicentre, 45 centres in 13 European countries: Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Denmark, Germany, the Netherlands, Portugal, Romania, South Africa, Spain,	395 patients (age 18 to 69 years) diagnosed with simple or complex partial-onset who experienced at least 4 partial-onset seizures and and treated with 1 to 3 concomitant AEDs in a stable dose regimen.	AED+ eslicarbazepine acetate (ESL), n= 295 400 mg/day (I-400), n=96 800 mg/day (I-800), n=101 1200 mg/day (I-1200), n=98 Titration: All patients started at their full maintenance dose except for I-1200, who started at 800 mg once-daily for a 2-week titration period before reaching target dose.	AED+ Placebo, n=100	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I-400: 16/96 (13%) ns I-800: 40/101 (40%) p<0.001 I-1200: 36/98(37%) p<0.01 C: 13/100 Seizure free (ITT): I-400: 1/96 (1%) ns I-800: 8/101 (8%) p<0.05 I-1200: 4/98 (4%) ns C: 1/100 (1%)	

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
		Sweden, and UK)		Baseline: 8 weeks Titration: only I-1200 had a 2 weeks titration period Maintenance: 14 weeks		Discontinuation due to adverse events (ITT): I-400: 12/96 (13%) I-800: 19/101 (19%) I-1200: 26/98 (27%) C: 3/100 (3%)	
8	Elger , 2007 [8] Germany	RCT (Multicentre, 19 centres in five European countries: Croatia, Czech Republic, Germany, Lithuania, and Poland)	144 patients (age 18 to 65 years) with at least four partial-onset seizures per month in spite of treatment with one or two AEDs during at least 2 months prior to randomization.	AED+ eslicarbazepine acetate (ESL), n=96 1200 mg once daily (I-1200), n=50 600 mg twice daily, (I-2*600), n=46 Titration: 400 mg/day increase at 4-week-intervals week until target dose. Baseline: 2 months Titration: 8 weeks Maintenance: 4 weeks	AED+ Placebo, n=47	≥50% reduction in seizure frequency (mITT): I-1200: 27/50 (54%) p=0.008 I-2*600: 19/46 (41%) p=0.12 C: 13/47 (28%) Seizure free (mITT): I-1200: 12/50 (9%) I-2*600: 11/46 (24%) C: 4/47 (24%) Discontinuation due to adverse events (ITT): I-1200: 3/50 (6%) I-2*600: 4/46 (9%) C: 4/47 (9%)	mITT: 1 participant withdrew from published results before taking any medication. Group affiliation not reported.
9	Elger 2009 [9] Germany	RCT (Multicentre, 40 centres in 11 countries	402 patients (age 18 to 76 years) with partial seizures for at least 12 months before	AED+ eslicarbazepine acetate (ESL) n=300	AED+ Placebo, n=102	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I-400: 23/100 (23%) p=ns I-800: 33/98 (34%)	

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
		Austria, Croatia, Czech Republic, Gemany, Hungary, Lithuania, Poland, Romania, Russia, Switzerland, and Ukraine)	screening, who were receiving one to two AEDs in a stable dose regimen for at least 2 months before screening.	400 mg/day (I-400), n=100 800 mg/day (I-800), n=98 1200 mg/day (I-1200), n=102 Titration: Patients had their dose increased with 400 mg at weekly intervals until reaching the assigned dose. Baseline: 8 weeks Titration: 2 weeks Maintenance: 12 weeks		p=0.0359 I-1200: 42/102(43%) p=0.0009 C: 20/102 (20%) Seizure free (ITT): I-400: 2/100 (2%) p=ns I-800: 4/98 (4%) p=ns I-1200: 8/102 (8%) p<0.05 C: 2/102 (2%) Discontinuation due to adverse events (ITT): I-400: 4/100 (4%) I-800: 8/98 (8%) I-1200: 20/102 (20 %) C: 4/102 (4 %)	
10	Gil-Nagel 2009 [10] Spain	RCT (Multicentre, 39 centres in Mexico, Portugal, and Spain)	253 patients (age 17 to 77) years diagnosed with simple or complex partial seizures treated with one to two concomitant AEDs in a stable dose regimen	AED+ eslicarbazepine acetate (ESL) n=165 800 mg/day (I-800), n=85 1200 mg/day (I-1200), n=80 Titration: All patients were treated with half their assigned dose before being titrated to their full	AED+ Placebo, n=87	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I-800: 28/85 (35 %), ns I-1200: 30/80 (38 %) p=0.020 C: 19/87 (23 %) Seizure free (ITT): I-800: 4/85 (5 %) ns I-1200: 3/80 (4 %) ns	

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
				dose (800 or 1200 mg) Baseline: 8 weeks Titration: 2 weeks Maintenance: 12 weeks		C: 1/87 (1 %) Discontinuation due to adverse events (ITT): I-800: 7/85 (9 %) I-1200: 9/80 (11 %) C: 5/87 (8 %)	
11	Sperling 2015 [11] USA	RCT (Multi-centre, 173 centres in Argentina, Australia, Brazil, Belgium, Canada, Cyprus, France, Germany, Greece, Hungary, India, Italy, Poland, Turkey, South Korea, Romania, South Africa,	650 patients (age 16 to 71) with a documented diagnosis of epilepsy and had ≥4 simple or complex partialonset seizures and treated with a stable dose of one to two AEDs	AED+ eslicarbazepine acetate (ESL) n=426 800 mg/day (I-800), n=216 1200 mg/day (I-1200), n=210 Titration: Patients in the ESL 800 mg group started treatment at 400 mg, and those in the ESL 1,200 mg group started at 800 mg. The dose was increased by 400 mg at the end of the first week Baseline: 8 weeks Titration: 2 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ Placebo, n=224	50% reduction in seizure frequency (ITT): I-800: 66/216 (31%) p=0.07 I-1200: 87/210 (41%) p<0.001 C: 51/224 (23%) Seizure free (ITT): I-800: 4/216 (2%) I-1200: 4/210 (2%) C: 2/224 (1%) Discontinuation due to adverse events (ITT): I-800: 26/216 (12 %) I-1200: 54/210 (26 %) C: 18/224 (8 %)	

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
		Ukraine, and the USA)					

ITT=Intention-To-Treat, mITT=modified Intention-To-Treat, ns= non-significant, I=Intervention, C=Control, p-values equals I versus C

Tabellering av inkluderade studier – gabapentin

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
12	Anhut, 1994 [12] Germany	RCT, multicentre (24 centres in Europe, Canada, South Africa, and Australia)	272 adults (age 12 to 67 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 AEDs Male/female: 152/120 (56/44 %)	AED+ gabapentin, (900 or 1200 mg/day target dose) n=163 900 mg/day, (I-900) n=111 1200 mg/day (I-1200), n=52 Titration: "Medication was introduced in a 2-day period at the beginning of the double-blind phase" (no further information). Decreasing the dosage was permitted if toxicity occurred. Baseline: 12 weeks Double-blind phase: 12 weeks (no information on titration)	AED+ placebo, n=109	≥50% reduction in partial seizure frequency: I-900: 22/111 (20 %) I-1200: 14/52 (27 %) C: 11/109* (10 %) Seizure-free: not reported Discontinuation due to adverse events: I-900: 9/111 (8 %) I-1200: 2/52 (4 %) C: 4/109 (4 %)	ITT data were calculated from PP percentages, excluded patients assumed to be non-responders. ("ITT analysis" in study not true ITT) *Data was imputed from Al Bachari et al [13], who had requested additional unpublished data for excluded patients

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
13	Appleton, 1999 [14] UK	RCT, multicentre (54 centres in Europe, South Africa and USA)	247 children (age 3 to 12 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-3 AEDs Male/female: 134/113 (54/46 %)	AED+ gabapentin (target dose 600 to 1800 mg/day, equivalent to 23.2 to 35.3 mg/kg/day)) n=119 Baseline: 6 weeks Titration: "by the third day of the double-blind phase" (no further information) Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=128	≥50% reduction in partial seizure frequency: I: 25/119 (21 %) C: 23/128 (18 %) (ns) Seizure-free during double-blind phase: I: 3/119 (3 %) C: 1/128 (1 %) Discontinuation due to adverse events, ITT: I: 6/119 (5 %) C: 3/128 (2 %)	ITT data calculated from ITT percentages in publication
14	Sivenius, 1991 [15] Finland	RCT, single-centre	45 adults (age 16 to 59 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 AEDs Male/female: 47/53 %	AED+ gabapentin (target dose 900 or 1200 mg/day) n=27 900 mg/day (I-900), n=18 1200 mg/day (I-1200), n=9 Titration: increase from half of the final dose the first day to final dose the second day Baseline: 12 weeks Titration: 2 days	AED+ placebo n=18	≥50% reduction in partial seizure frequency: I-900: 2/18 (11 %) I-1200: 3/9 (33 %) C: 3/18 (17 %) Seizure-free: Not reported Discontinuation due to adverse events: Not reported	2 patients were excluded after randomization in I-900 group, reasons not stated. ITT data reported in table (excluded patients assumed to be non-responders)

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
				Maintenance phase: 3 months			
15	UK gabapentin study group, 1990 [16] UK	RCT, multicentre (centres in UK and Germany)	127 patients (age 14 to 73 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-3 other AEDs Male/female: I: 39/61 % C: 44/56 %	AED+ gabapentin, (1200 mg/day target dose) n=61 Titration: 600 mg/day first 2 weeks and 1200 mg/day the following weeks Baseline: 3 months Titration: 2 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo, n=66	≥50% reduction in monthly partial seizure frequency: I: 13/61 (21 %) C: 6/66 (9 %) Seizure-free: not reported Discontinuation due to adverse events: I: 7/61 (11 %) C: 4/66 (6 %)	ITT data were calculated from PP percentages, (excluded patients were assumed to be non-responders)
16	US gabapentin study group, 1993 [17] USA	RCT, multicentre (15 centres in USA)	306 adults (age 16 to 70 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 AEDs (one patient received 3 AEDs) Male/female: 202/34	AED+ gabapentin (600, 1200 or 1800 mg/day target dose), n=208 600 mg/day (I-600), n=53 1200 mg/day (I-1200), n=101 1800 mg/day (I-1800), n=54 Titration: increase from 300 or 600 mg/day to target dose or maximum tolerated dose over 2 or 3 days Baseline: 12 weeks Titration: 2-3 days	AED+ placebo n=98	≥50% reduction in monthly partial seizure frequency: I-600: 9/53 (17 %) I-1200: 16/101 (16 %) I-1800: 14/54 (26 %) C: 8/98 (8 %) Seizure-free: not reported Discontinuation due to adverse events: I: 7/208 (3 %) C: 1/98 (1 %)	ITT data were calculated from PP percentages (excluded patients were assumed to be non-responders)

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
				Maintenance: 12 weeks			
17	Yamauchi, 2006 [18] Japan	RCT, multicentre (54 centres, phase III study)	209 (age ≥16, mean age 31 to 33 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 AEDs Male/female: 101/108 (48/52 %)	AED+ gabapentin (target dose 1200 or 1800 mg/day) n=127 1200 mg/day (I-1200), n=86 1800 mg/day (I-1800): 41 Titration: 600 mg/day at first day, 1200 mg/day at second day and 1800 mg/day (for I-1800) at third day Baseline: 12 weeks Titration: 3 days Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=82	≥50% reduction in monthly partial seizure frequency, PP (ITT): I-1200: 13/86 (15 %) I-1800: 7/41 (17 %) C: 5/82 (6 %) Seizure-free (partial seizure frequency), PP (ITT): I-1200: 0/86 (0 %) I-1800: 0/41 (0 %) C: 0/82 (0 %) Discontinuation due to adverse events or laboratory test abnormalities: I: 7/127 (6 %) C: 1/82 (1 %) (not reported for I-1200 and I-1800 separately)	ITT data were calculated from PP data reported in study, excluded patients were assumed to be non-responders.

C=control, I=intervention, ITT=intention to treat, ns=non-significant, RCT=randomized clinical trial, POS=partial-onset seizures, TPM=topiramate

Tabellering av inkluderade studier – lakosamid

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
18	Ben-Menachem, 2007 [19] Sweden and USA	RCT (Multicentre: 68 centres in Germany, Hungary, Lithuania, Poland, Sweden, Switzerland, U.K., and the U.S.A.)	421 (418) patients (age 18 to 65 years) with refractory partial seizures. Patients received at least 2 AEDs.	AED+ lacosamide (200, 400, 600 mg/day target dose), n=321 200 mg/day, (I-200), n=107 400 mg/day, (I-400), n=108 600 mg/day, (I-600), n=106 Titration: I-600; 100 mg/day increase each week until target dose. I-200, I-400 received placebo during the first 2 or 4 weeks of titration, respectively, started on lacosamide 100 mg/day at week 3 or 5, respectively, 100 mg/day increase each week until target dose. Baseline: 8 weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=97	≥50% reduction in seizure frequency (mITT): I-200: 35/107 (32.7%), p=0.09 I-400: 44/108 (41.1%), p=0.004 I-600: 40/106 (38.1%), p=0.01 I-T: 119/321 (37%) C: 21/97 (21.9%) Seizure free during maintenance phase (mITT): I-200: 1/107 (0.9%) I-400: 5/108 (4.6%) I-600: 1/106 (0.9%) I-T: 7/321 (2%) C: 0/97 (0%) Discontinuation due to adverse events (mITT): I-200: 12/107 (15%) I-400: 20/108 (18.5%) I-600: 32/106 (30%) I-T: 64/321 (21%) C: 5/97 (5%)	One down-titration of 100 mg/day was allowed at the end of the titration period, after achieving the randomized dose, if the patient experienced an intolerable adverse event (AE). Once the dose was reduced, it could not be increased. Patients who required a second down-titration were discontinued from the trial. mITT=modified Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients who received at least one dose of study medication. Treatment allocation was only indicated for 418 out of 421 randomized patients. I=Intervention I-T=Intervention total C=Control p-values equals I versus C.
19	Chung, 2010	RCT	405 patients (age 16 to 70	AED+ lacosamide	AED+ placebo n=104	≥50% reduction in seizure frequency (ITT):	One dose reduction (100 mg/day) was permitted at the end of titration (week

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
	[20] USA	(Multi-centre: 72 sites in USA)	years) with refractory partial seizures. Patients received at least 2 AEDs.	(400, 600 mg/day target dose), n=301 400mg/day, (I-400), n=204 600mg/day, (I-600), n=97 Titration: 100 mg/day and titrated in 100-mg increments per week until the target dose was met. Baseline: 8 weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 12 weeks		I-400: 77/204 (38.3%), p<0.001 I-600: 40/97 (41.2%), p<0.001 I-T: 117/301 (39.2%) C: 19/104 (18.3%) Seizure free during maintenance phase (ITT): I-400: 4/204 (2%) I-600: 5/97 (5.2%) I-T: 9/301 (3%) C: 0/104 (0%) Discontinuation due to adverse events (ITT): I-400: 37/204 (18%) I-600: 26/97 (27%) I-T: 63/301 (17.6%) C: 5/104 (5%)	6) for patients experiencing intolerable adverse events. Patients who were unable to tolerate trial medication earlier during titration, and those unable to tolerate the reduced dose, were to discontinue treatment. ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. ITT was calculated from reported data in the article. I=Intervention I-T=Intervention total C=Control p-values equals I versus C.
20	Halász, 2009 [21] Hungary	RCT (Multi-centre; Australia, Croatia, Czech Republic, Finland, France, Germany, Hungary,	485 patients (age 16 to 70 years) with refractory partial seizures.	AED+ lacosamide (200, 400 mg/day target dose), n=322 200mg/day, (I-200), n=163 400mg/day, (I-400), n=159 Titration: I-400; the dose was increased by 100 mg/day each week.	AED+ placebo n=163	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I-200: 56/163 (34%), p=0.07 I-400: 64/159 (40%), p=0.01 I-T: 120/322 (37%) C: 41/163 (25%) Seizure free during maintenance phase (ITT):	One-step dose reduction of 100 mg/day was allowed at the end of the titration period at the fourth week for patients experiencing intolerable AEs. If the dose was reduced, it could not be increased again during this trial. Patients who required a second dose reduction were discontinued from the trial. ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients.

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
		Lithuania, Poland, Russia, Spain, Sweden, and the United Kingdom.		I-200 received placebo during the first 2 weeks of titration, 100 mg/day lacosamide at week 3, and the dose was increased to 200 mg/day at the beginning of week 4. Baseline: 8 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks		I-200: 5/163 (3.1%) I-400: 3/159 (1.9%) I-T: 8/322 (2.5%) C: 3/163 (1.8%) Discontinuation due to adverse events (ITT): I-200: 10/163 (6%) I-400: 24/159 (15.7%) I-T: 34/322 (11%) C: 8/163 (5.5%)	ITT was calculated from reported data in the article. I=Intervention I-T=Intervention total C=Control p-values equals I versus C.

C=control, I=intervention, ITT=intention to treat, ns=non-significant, RCT=randomized clinical trial

Tabellering av inkluderade studier – lamotrigin

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
21	Duchowny, 1999 [23] USA and France	RCT (Multicentre: 40 sites in USA and France)	199 patients (age 2 to 16 years) with refractory partial seizures. Patients received up to 2 AEDs.	AED+ lamotrigine (1-15 mg/kg/day target dose depending on concurrent therapy), n=98 Titration: Depending on concurrent therapy. Baseline: 8 weeks Titration: 6 weeks	AED+ placebo n=101	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): All partial seizures: I: 44/98 (45%), p=0.004 C: 25/101 (25%) PS with second generalization: I: 56/98 (57%), p=0.023 C: 30/101 (30%)	ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients I=Intervention C=Control PS=partial seizures p-values equals I versus C.

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
				Maintenance: 12 weeks		Seizure free (ITT): Not reported. Discontinuation due to adverse events (ITT): I: 5/98 (5.1%) C: 6/101 (5.9%)	
22	Matsuo, 1993 [24] USA	RCT (Multi-centre: 15 centres in USA).	216 patients (age 18 to 65 years) with refractory partial-onset seizures. Patients received up to 3 AEDs.	AED+ lamotrigine (300, 500 mg/day target dose), n=143 300 mg/day, (I-300), n=71 500 mg/day, (I-500), n=72 Titration: Patients received 50 mg BID and increased by 100mg/day at weekly intervals until target dose. Baseline: 12 weeks Titration and Maintenance: 24 weeks	AED+ placebo n=73	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): All partial seizures: I-300: 13/71 (18%) I-500: 20/72 (28%) I-T: 33/143 (23%) C: 12/73 (16%) Seizure free (ITT): Not reported. Discontinuation due to adverse events (ITT): I-300: 3/71 (4%) I-500: 10/72 (14%) I-T: 13/143 (9%) C: 1/73 (1.4%)	The target dose could be reduced by 100mg. ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. ITT was calculated from reported data in the article. BID=twice/day I=Intervention I-T=Intervention total C=Control
23	Naritoku, 2007 [25] USA	RCT (Multi-centre; sites in North and	243 patients (age >12 years) with refractory partial-onset seizures.	AED+ lamotrigine XR (200-500 mg/day target dose depending on concurrent therapy), n=121	AED+ placebo n=122	≥50% reduction in seizure frequency, maintenance phase (ITT): I: 65/121 (54%) C: 39/122 (32%)	XR=extended release ITT=modified Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. ITT was calculated from reported data in the study.

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
		South America, Europe and Asia).	Patients received 1 to 2 AEDs.	Titration: Depending on concurrent therapy. Baseline: 8 weeks Titration: 7 weeks Maintenance: 12 weeks		Seizure freedom during maintenance phase (ITT): I: 20/121 (16.5%) C: 6/122 (4.9%) Discontinuation due to adverse events (ITT): I: 12/121 (9.9%) C: 2/122 (1.6%)	I=Intervention C=Control

C=control, I=intervention, ITT=intention to treat, ns=non-significant, RCT=randomized clinical trial

Tabellering av inkluderade studier – levetiracetam

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
24	Cereghino 2000 [26] USA	RCT (Multicentre: 41 centres in the United States)	294 patients (age 16 to 70 years) with partial-onset seizures for at least two years. Patients had to have a minimum of 12 partial seizures within 12 weeks before study selection, with a minimum of	AED+ levetiracetam (1000, 3000 mg/day target dose), n=199 1000 mg/day, (I-1000), n=98 3000mg/day, (I-3000), n=101 Titration: Dosage was escalated at 2-week intervals until reaching target	AED+ placebo n=95	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I-1000: 31/98 (31.6%), p<0.001 I-3000: 39/101 (38.6%), p<0.001 C: 10/95 (10.5%) Seizure free (ITT): I-1000: 3/98 (3.1%), ns I-3000: 8/101 (7.9%), p=0.01 C: 0/95 (0.0%)	

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
			two partial seizures during the baseline period. Patients received at least 1 AEDs.	dose. Dosages of levetiracetam were 333 mg/day for 2 weeks, then 666 mg/day for 2 weeks and 1000 mg/day started on the first visit of the observation period, or 1000 mg/day, 2000 mg/day, then 3000 mg/day. Baseline: 12 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 14 weeks		Discontinuation due to adverse events: I-1000: 6/98 (6.1%) I-3000: 7/101 (6.9%) C: 5/95 (5.3%)	
25	Glauser 2006 [27,28] US	RCT (Multicentre: 60 centres in the United States and Canada)	216 (age 4 to 16 years) with partial seizures and at least four partial seizures during the 4 weeks preceding the screening visit and to have at least four partial seizures during each 4-week interval of the 8-week baseline period.	AED+ levetiracetam (60 mg/kg/day target dose), n=101 Titration: an initial dose of 20 mg/kg/day then increasing every 2 weeks to a final target dose. Baseline: 8 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 10 weeks	AED+ placebo n=97	≥50% reduction in seizure frequency (mITT): I: 45/101 (44.6%), p=0.0002 C: 19/97 (19.6%) Seizure free (mITT): I: 7/101 (6.9%) C: 1/97 (1.0%) Discontinuation due to adverse events: I: 5/101 (5.0%) C: 9/97 (9.3%)	mITT: Before breaking the blind, 18 patients were excluded from ITT, including all 16 patients at one site who were excluded because of extensive violation of the protocol and consequent unreliability of the data, and 2 patients because they discontinued before taking any study medication. It is unclear to which groups the 16 patients were assigned.

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
			Patients received one or two AEDs.				
26	Inoue 2015 [28] Japan	RCT (Multicentre: 56 centres in Japan)	352 patients (age 16 to 65) with a history of partial-onset seizures for more than 2 years, and who experienced partial-onset seizures 12 times or more during the baseline and at least twice every 4 weeks. Patients received one to three AEDs.	AED+ levetiracetam (LEV: 500, 1000, 2000, 3000), n=281 500mg/day, (I-500), n=71 1000mg/day, (I-1000), n=70 2000mg/day, (I-2000), n=70 3000mg/day, (I-3000), n=70 Titration: The dosage for patients assigned to LEV 500 or 1000 mg/day was not up-titrated. Patients randomized to LEV 2000 or 3000 mg/day received LEV 1000 mg/day and had their dosage increased by 1000 mg/day every 2 weeks until the target dose was reached. Baseline: 12 weeks Titration: 4 weeks	AED+ placebo n=70	≥50% reduction in seizure frequency (mITT): I-500: 13/71 (18.3%), ns I-1000: 12/70 (17.1%), ns I-2000: 11/70 (15.7%), ns I-3000: 23/70 (32.8%), p=0.003 C: 8/70 (11.4%) Seizure free (mITT): I-500: 0/71 (0%) I-1000: 2/70 (2.9%) I-2000: 2/70 (2.9%) I-3000: 2/70 (2.9%) C: 0/70 (0%) Discontinuation due to adverse events: I-500: 2/71 (2.8%) I-1000: 1/70 (1.4%) I-2000: 4/70 (5.7%) I-3000: 6/70 (8.6%) C: 1/70 (1.4%)	mITT: One randomized patient was excluded due to a study drug dispensing error during baseline. Group affiliation unknown.

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
				Maintenance: 12 weeks			
27	Peltola 2009 [29] Finland	RCT (Multi-centre: 34 centres in 7 countries: Brazil, Finland, India, Mexico, Russia, South Africa, and Ukraine)	158 patients (age 12–70 years) with a confirmed diagnosis of partial-onset seizures for at least 6 months preceding the screening visit. During the 8-week baseline period, patients were required to have at least eight partial seizures, and at least two partial seizures in each 4-week interval of the baseline period. Patients received one up to three AEDs.	AED+ levetiracetam (1000 mg/day target dose), n=79 Baseline: 8 weeks Titration: 0 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=79	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I: 34/79 (43.0%), ns C: 23/79 (29.1%) Seizure free (ITT): I: 8/79 (10.1%) C: 1/79 (1.3%) Discontinuation due to adverse events: I: 5/79 (6.3%) C: 2/79 (2.5%)	
28	Shorvon 2004 [30] UK	RCT (Multi-centre: 61 centres in 6	324 patients (age 16 to 65 years) with refractory	AED+ levetiracetam (LEV: 1000, 2000), n=212	AED+ placebo n=112	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I-1000: 23/106 (21.7%), p=0.019 I-2000: 30/106 (28.3%),	

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
		countries: Belgium, France, Germany, Luxembourg, Switzerland, and the UK)	epilepsy. All patients had seizures that had persisted for at least the previous 2 years and had to at least four partial seizures during each 4-week interval in the 8- or 12-week baseline period Patients received one to two AEDs.	1000 mg/day, (I-1000), n=106 2000 mg/day, (I-2000), n=106 Titration: LEV was titrated upward in twice-daily increments of 500 mg at 2-week intervals until patients were stabilized on their assigned dosages. The 1000-mg group received placebo for 2 weeks before initiation of active drug. Baseline: 8 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks		P<0.001 C: 11/112 (10.4%) Seizure free (mITT): I-1000: 5/106 (5.0%) I-2000: 2/106 (2.0%) C: 1/112 (0.9%) Discontinuation due to adverse events: I-1000: 8/106 (7.5%) I-2000: 15/106 (14.2%) C: 6/112 (5.4%)	
29	Tsai 2006 [63] Taiwan	RCT (Multicentre: 5 centres in Taiwan)	94 patients (age 16 to 60 years) diagnosed as having epilepsy for ≥6 months before the study. Partial seizures were treatment resistant in all cases,	AED+ levetiracetam (2000 mg/day target dose), n=47 Titration: The initial dosage was 500 mg twice daily, which was increased to 1,000 mg twice daily after 2 weeks.	AED+ placebo n=47	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I: 20/47 (43.5%), p<0.001 C: 5/47 (10.6%) Seizure free (ITT): I: 4/47 (8.5%) C: 0/47 (0%)	

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
			and, during an 8-week baseline period, all patients had at least four complex or secondarily generalized partial seizures. Patients received one up to three AEDs.	Baseline: 8 weeks Titration: 2 weeks Maintenance: 12 weeks		Discontinuation due to adverse events: I: 3/47 (6.3%) C: 1/47 (2.1%)	
30	Wu 2009 [64] China	RCT (Multi-centre: 6 centres in China)	206 patients (age 16 to 70 years) with treatment-refractory partial-onset seizures and experiencing at least eight partial-onset seizures during the 8-week historical baseline period. Patients received one or two AEDs	AED+ levetiracetam (3000 mg/day target dose), n=103 Titration: treatment was started with 500 mg twice daily and was up-titrated in twice-daily increments of 500 mg at 2-week intervals; the dose was increased to 2000 mg/day after 2 weeks and to 3000 mg/day after an additional 2 weeks. Baseline: 8 weeks Titration: 2 weeks	AED+ placebo n=103	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I: 57/103 (55.3%), p<0.001 C: 26/103 (25.2%) Seizure free (ITT): I: 11/103 (10.8%), p=0.012 C: 2/103 (2.0%) Discontinuation due to adverse events: I: 0/103 (0%) C: 1/103 (1.0%)	

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
				Maintenance: 12 weeks			
31	Xiao 2009 [65] China	RCT	56 patients (age 16 to 70 years) diagnosed with partial seizures, were refractory to current antiepileptic therapy, and had experienced at least 4 seizures per month. Patients received one or two AEDs	AED+ levetiracetam (3000 mg/day target dose), n=28 Titration: Patients initially received 1000 mg/day and increased to 2000 mg/day after 2 weeks, and to 3000 mg/day after another 2 weeks. Baseline: 8 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=28	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I: 13/28 (46.4%), ns C: 11/28 (39.3%) Seizure free (ITT): I: 3/28 (10.7%), C: 2/28 (7.1%) Discontinuation due to adverse events: I: 0/28 (0%) C: 0/28 (0%)	

ITT=Intention-To-Treat, mITT=modified Intention-To-Treat, ns= non-significant, I=Intervention, C=Control, p-values equals I versus C

Tabellering av inkluderade studier – oxkarbazepin

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
32	Glauser, 2000 [31] USA	RCT (Multicentre: 47 centres in 8 countries:	267 patients (age 3 to 17 years) with refractory partial seizures.	AED+ oxcarbazepine (30-46 mg/kg/day target dose), n=138 Titration:	AED+ placebo n=129	≥50% reduction in partial seizure frequency (ITT): I: 55/138 (40%) C: 28/129 (22%)	ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. ITT was calculated from reported data in the article.

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
		Argen-tina, Chile, Uruguay, Australia, New Zea-land, Canada, Israel, USA.)	Patients re-ceived 1 or 2 AEDs.	Day 1-2; 10mg/kg, day 3-6; 20 mg/kg, day 7-10; 30mg/kg, day 11-14; target dose. Baseline: 56 days Titration: 14 days Maintenance: 98 days		Seizure free (ITT): I: 5/138 (3.6%) C: 1/129 (0.8%) Discontinuation due to adverse events (ITT): I: 14/138 (10%) C: 4/129 (3%)	I=Intervention C=Control
33	French, 2014 [32] USA	RCT (Multi-centre: 88 sites in 8 coun-tries in North America (United States, n=25; Mexico, n=13; Canada, n=2) and Eastern Europe/ Russia (Poland, n=18; Rus-sia, n=16; Bulgaria, n=10; Croatia,	366 patients (age 18 to 65 years) with re-fractory partial-onset seizures. Patients re-ceived 1 to 3 AEDs.	AED+ oxcarbazepine XR (1200, 2400 mg/day target dose), n=245 1200 mg/day, (I-1200), n=122 2400 mg/day, (I-2400), n=123 Titration: The dose was in-creased weekly in 600 mg increments. Baseline: 8 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=121	≥50% reduction in sei-zure frequency (ITT): All seizures: I-1200: 44/122 (36.1%), p=0.08 I-2400: 50/123 (40.7%), p=0.02 I-T: 94/245 (38%) C: 34/121 (28.1%) Seizure free (ITT): I-1200: 6/122 (4.9%), p=0.53 I-2400: 14/123 (11.4%), p=0.008 I-T: 20/245 (8%) C: 4/121 (3.3%) Discontinuation due to adverse events (ITT): I-1200: 18/122 (15%) I-2400: 37/123 (30%)	ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. XR=extended release I=Intervention I-T=Intervention total C=Control p-values equals I versus C.

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
		n=6; Romania, n=5)				I-T: 55/245 (22%) C: 10/121 (8%)	

Tabellering av inkluderade studier – perampanel

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
34	French 2012 [33] USA	RCT (Multicentre: 68 centres in 5 countries: Argentina, Canada, Chile, Mexico, and the United States)	390 patients (age 12 to 77 years) diagnosed with partial-onset seizures with or without secondary generalization, had failed ≥2 AEDs, had ≥5 partial seizures during baseline. Patients received at least 3 AEDs.	AED+ perampanel (8, 12 mg/day target dose), n=267 8mg/day, (I-8), n=133 12mg/day, (I-12), n=134 Titration: patients had weekly 2 mg increments up to the randomized dose. Patients experiencing intolerable adverse events (AEs) could defer up-titration or have their dose reduced. Consecutive 2 mg down-titration was discouraged and doses could be increased when tolerability improved.	AED+ placebo n=121	≥50% reduction in seizure frequency (mITT): I-8: 50/133 (37.6%), ns I-12: 48/134 (35.8%), ns C: 32/121 (26.4%) Seizure free (mITT): I-8: 3/133 (2.2%) I-12: 2/134 (1.5%) C: 0/121 (0.0%) Discontinuation due to adverse events: I-8: 9/133 (7%) I-12: 24/134 (18%) C: 7/121 (6%)	mITT: 2 Patients were excluded after randomization due to screen failures and, thus, not included in the published data. Group affiliation unknown.

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
				Baseline: 6 weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 13 weeks			
35	French 2013 [34] USA	RCT (Multi-centre: 78 centres in 16 countries: Australia, Austria, Belgium, Germany, Finland, France, United Kingdom, Greece, India, Israel, Italy, The Netherlands, Russia, Sweden, United States, and South Africa)	386 patients (age 12 years and older) with a diagnosis of simple or complex partial seizures, and that had at least five partial seizures in the 6-week baseline phase without a 25-day seizure-free period. Patients received at least 3 AEDs.	AED+ perampanel (8, 12 mg/day target dose), n=250 8 mg/day, (I-8), n=129 12 mg/day, (I-12), n=121 Titration: perampanel treatment was increased in increments of 2mg/day each week until target dose. Baseline: 6 weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 13 weeks	AED+ placebo n=136	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I-8: 43/129 (33.3%), p=0.002 I-12: 41/121 (33.9%), p<0.001 C: 20/136 (14.7%) Seizure free (ITT): I-8: 3/129 (2.3%) I-12: 6/121 (5.0%) C: 2/136 (1.5%) Discontinuation due to adverse events: I-8: 11/129 (8.5%) I-12: 23/121 (19.0%) C: 4/136 (2.9%)	
36	Krauss et al 2012 [35]	RCT (Multi-centre:	706 patients (age 12 years and older) with a diagnosis of	AED+ perampanel (2, 4, 8 mg/day target dose), n=521	AED+ placebo n=185	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I-2: 37/180 (20.6%), ns	

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
	USA	116 centres in 24 countries in Europe, Asia, and Australia)	simple or complex partial seizures, at least five partial seizures in the 6-week baseline phase without a 25-day seizure-free period. Patients received at least 3 AEDs.	2 mg/day, (I-2), n=180 4 mg/day, (I-4), n=172 8 mg/day, (I-8), n=169 Titration: perampanel treatment was increased in increments of 2mg/day each week until target dose. Baseline: 6 weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 13 weeks		I-4: 49/172 (28.5%), p=0.013 I-8: 59/169(34.9%), p<0.001 C: 33/185 (17.9%) Seizure free (ITT): I-2: 3/180 (1.9%) I-4: 8/172 (4.4%) I-8: 8/169(4.8%) C: 2/185 (1.2%) Discontinuation due to adverse events: I-2: 10/180 (6%) I-4: 5/172 (3%) I-8: 11/169(7%) C: 6/185 (3%)	
37	Lagae 2016 [66] Belgium	RCT (Multicentre: 39 centres in 11 countries: India, Hungary, Latvia, United States, Thailand, Spain, Australia, Belgium,	133 patients (age 12 to 17 years old) with epilepsy with partial-onset seizures and at least one partial-onset seizure during the 4-week period. Patients received at least 3 AEDs.	AED+ perampanel (target dose: range of 8–12 mg/day), n=85 Titration: Patients received perampanel 2 mg/day or matching placebo and were uptitrated weekly in 2-mg increments to the target dose. Baseline: weeks	AED+ placebo n=48	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I: 49/85 (59.0%), p=0.0144 C: 17/48 (37.0%) Seizure free (ITT): I: 18/85 (23.7%) C: 7/48 (16.3%) Discontinuation due to adverse events: I: 3/85 (3.5%) C: 0/48 (0.0%)	

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
		Czech Republic, Poland, and Republic of Korea)		Titration: 6 weeks Maintenance: 13 weeks			

ITT=Intention-To-Treat, mITT=modified Intention-To-Treat, ns= non-significant, I=Intervention, C=Control, p-values equals I versus C

Tabellering av inkluderade studier – pregabalin

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
38	Beydoun, 2004 [37] USA	RCT (Multicentre: 43 centres in USA and Canada)	313 patients (age 17 to 82 years) with medically refractory partial epilepsy. Patients received 1 to 3 AEDs.	AED+ pregabalin (600 mg/day target dose, BID or TID), n=215 600mg/day BID, (I-600B), n=104 600mg/day TID, (I-600T), n=111 Titration: 50 or 75 mg/day. Dosing was escalated incrementally every 2 days to reach 600 mg/day by day 8. Baseline: 8 weeks Titration: 8 days Maintenance: 11 weeks	AED+ placebo n=98	≥50% reduction in partial seizure frequency (ITT): I-600B: 44/104 (42%), p≤0.001 I-600T: 54/111 (49%), p≤0.001 I-T: 98/215 (45.6%) C: 9/98 (9%) Seizure free during maintenance phase (ITT): I-T: 6/215 C: 0/98 Discontinuation due to adverse events (ITT): I-600B: 27/104 (26%)	BID=twice/day TID=three times/day ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. ITT was calculated from reported data in the article. I=Intervention I-T=Intervention total C=Control p-values equals I versus C. Data on seizure freedom was collected from Pulman et al. 2014 [38].

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
						I-600T: 21/111 (19%) I-T: 48/215 (22%) C: 7/98 (7%)	
39	Elger, 2005 [39] USA	RCT (Multicentre: 53 centres in Canada and Europe; Austria, France, Germany, Italy, Lithuania, Spain, and the United Kingdom)	341patients (age 18 to 78 years) with a diagnosis of epilepsy with partial seizures. Patients received 1 to 3 AEDs.	AED+ pregabalin (600 mg/day BID or flexible 150-600 mg/day target dose), n=268 600 mg/day, (I-600), n=137 150-600 mg/day, (I-150-600), n=131 Titration: I-600 received 600 mg/day (300 mg BID) on day 1 and for the entire treatment period. I-150-600 started on the lowest therapeutic dose of 150 mg/day (75 mg BID) for the first 2 weeks, and then increased to 300 mg/day for the next 2 weeks. Seizure-free patients during these first 4 weeks remained on 300 mg/day for the remainder of the study, patients	AED+ placebo n=73	≥50% reduction in partial seizure frequency (ITT): I-600: 62/137 (45.3%), p=0.001 I-150-600: 41/131 (31.3%), p=0.001 I-T: 103/268 (38%) C: 8/73 (11%) Seizure free during last 4 weeks (ITT): I-600: 17/137 (12.4%) I-150-600: 16/131 (12.2%) I-T: 33/268 (12%) C: 6/73 (8.2%) Seizure free during entire double-blind phase (ITT): I-600: 4/137 (2.9 %) I-150-600: 4/131 (3.1 %) I-T: 8/268 (3.0 %) C: 1/73 (0 %) Discontinuation due to adverse events (ITT): I-600: 45/137 (32.8%)	Patients who experienced intolerable adverse events could reduce their daily dose (e.g., the number of capsules taken daily) to the previous level (e.g., 450 to 300 mg/day, or 600 to 450 mg/day) for the remainder of the treatment period. While all patients could reduce the number of capsules of study medication, only those in the I-flexible 150-600 group received an actual dose reduction. BID=twice/day ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. I=Intervention I-T=Intervention total C=Control p-values equals I versus C.

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
				experiencing seizures increased their dose to 450 mg/day for the next 4 weeks. At week 8, patients who had been seizure-free for the preceding 4 weeks remained on 450 mg/day for the remainder of the study, while those still experiencing seizures increased their dose to 600 mg/day. Baseline: 6 weeks Titration: I-600; 0 weeks I-150-600; 0-8 weeks Maintenance: I-600; 12 weeks I-150-600; 4-12 weeks		I-150-600: 16/131 (12.2%) I-T: 61/268 (23%) C: 5/73 (6.8%)	
40	French, 2003 [40] USA	RCT (Multicentre: 76 centres in the USA and Canada)	4555 patients (age 12 to 75 years) with refractory partial seizures.	AED+ pregabalin (50, 150, 300, 600 mg/day target dose), n=355 50 mg/day, (I-50), n=88	AED+ placebo n=100	≥50% reduction in partial seizure frequency (ITT): I-50: 13/88 I-150: 27/88 I-300: 36/90 I-600: 45/89 I-T: 121/355 (34 %)	ITT= All randomized patients. Data on ≥50% reduction in seizure frequency and seizure freedom were collected from Pulman et al. 2014 [38]. I=Intervention C=Control

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
			Patients received 1 to 3 AEDs.	150 mg/day, (I-150), n=88 300 mg/day, (I-300), n=90 600 mg/day, (I-600), n=89 Baseline: 8 weeks Titration: 0 Maintenance: 12 weeks		C: 14/100 (14 %) Seizure free (ITT): I-50: 1/88 I-150: 0/88 I-300: 0/90 I-600: 1/89 I-T: 2/355 (0.6 %) C: 0/100 (0 %) Discontinuation due to adverse events (ITT): I-50: 6/88 (6.8%), p=ns I-150: 1/86 (1.2%), p=0.006 I-300: 13/90 (14.4%), p≤0.001 I-600: 21/89 (23.6%), p≤0.001 C: 5/100 (5%)	p-values equals I versus C. ns=non-significant
41	French, 2014 [41] USA	RCT (Multicentre; 66 centres in 18 countries: United States, Bulgaria , Czech Republic, Germany, Hungary,	325 patients (age 18 to 75 years) with treatment resistant partial seizures. Patients received 1 to 3 AEDs.	AED+ pregabalin (165, 330 mg/day target dose), n=215 165 mg/day, (I-165), n=101 330 mg/day, (I-330), n=114 Titration: 82.5 mg for 3 days followed by 165	AED+ placebo n=110	≥50% reduction in partial seizure frequency (ITT): I-165: 37/101 (37%) I-330: 51/114 (45%) I-T: 88/215 (41%) C: 39/110 (35%) Seizure free (ITT): Not reported.	No dosage reductions were permitted at any time. ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. ITT was calculated from reported data in the article. I=Intervention I-T=Intervention total C=Control

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
		Poland, Romania, Hong Kong, India, Malaysia, Singapore, Thailand , Argentina, Bosnia and Herzegovina, Mexico, Puerto Rico, Russian Federation, Serbia.		mg dose escalation. I-330 patients were escalated on day 14. Baseline: 8 weeks Titration: 2 weeks Maintenance: 12 weeks		Discontinuation due to adverse events (ITT): I-165: 3/101 (3%) I-330: 8/114 (7%) I-T: 11/215 (5%) C: 3/110 (2.7%)	

Tabellering av inkluderade studier - topiramat

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
42	Ben-Menachem, 1996 [42] Sweden	RCT, multicentre (4 centres in Sweden, Norway, Denmark and Germany)	56 adults (age 18-65 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs Male/female: 84/16 %	AED+ topiramate (800 mg/day target dose) n=28 Titration= increase from 100 mg/day to target dose or maximal tolerated dose, increments 100-200 mg/week Baseline: 8 weeks Titration: 5 weeks Maintenance: 8 weeks	AED+ placebo, n= 28	≥50% reduction in monthly partial seizure frequency: I: 12/28 (43 %) C: 0/28 (0 %) p=0.001 Seizure-free: not reported Discontinuation due to adverse events:	ITT analysis

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
						I: 6/28 (2 %) C: 0/28 (0 %)	
43	Chung, 2014 [43] USA	RCT, multicentre phase III study (66 centres in 16 countries: Argentina, Australia, Belgium, Canada, Chile, Germany, Greece, Hungary, India, Israel, New Zealand, Poland, Russia, South Africa, Spain, and the United States)	249 adults (age 18-75 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-3 background AEDs Male/female: 132/117	AED+ topiramate (200 mg/day target dose) n=124 Titration=increase from 50 mg/day to target dose, increments 50 mg/week Baseline: 8 weeks Titration: 3 weeks Maintenance: 8 weeks	AED+ placebo n=125	≥50% reduction in weekly partial seizure frequency: I: 47/124 (38 %) C: 29/125 (23 %) p=0.013 Seizure-free during double-blind phase: I: 4/124 (3 %) C: 2/125 (2 %) (ns) Discontinuation due to adverse events: I: 12/124 (10 %) C: 4/125 (3 %)	ITT analysis
44	Elterman, 1999 [44] USA	RCT, multi-centre (16 centres in USA and Costa Rica)	86 children and adolescents (age 2-16 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs Male/female: 56/44 %	AED+ topiramate, (125-400 mg/day target dose, dependent on patient weight) n=41 Titration: Increase from 25 mg/day to target dose at 4 2-week intervals Baseline: 4 weeks Titration: 8 weeks, Maintenance: 8 weeks	AED+ placebo, n=45	≥50% reduction in partial seizure frequency: I: 16/41 (39 %) C: 9/45 (20 %) p=0.080 Seizure-free during maintenance phase: I: 4/41 (10 %) C: 2/45 (4 %)	ITT analysis

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
						Discontinuation due to adverse events: I: 0/41 (0 %) C: 1/45 (2 %)	
45	Faught, 1996 [45] USA	RCT, multicentre (17 centres)	181 adults (age 18-68 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs Male/female: 143/38	AED+ topiramate (200, 400 or 600 target dose) N=136 200 mg/day, n=45 (I-200) 400 mg/day, n=45 (I-400) 600 mg/day, n=46 (I-600) Titration: Increase from 100 mg/day to target dose or maximum tolerated dose, increment 100-200 mg/ week Baseline: 12 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=45	≥50% reduction in partial seizure frequency: I-200: 12/45 (27 %) p=0.620 I-400: 21/45 (47 %) p=0.013 I-600: 21/46 (46 %) p=0.027 C: 8/45 (18 %) Seizure-free: not reported Discontinuation due to adverse events: I-200: 4/45 (9 %) I-400: 9/45 (20 %) I-600: 13/46 (28 %) C: 7/45 (16 %)	ITT analysis
46	Guberman, 2002 [46] USA	RCT, multicentre (centres in Hungary, Poland, Israel, Canada, Russia, Czech Republic)	263 adults (age 18-67 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs (carbamazepine with or without another AED)	AED+ topiramate (200 mg/day target dose) n=171 Two different titration strategies: Group I (TPM 25/25): 200 mg/day over 8 weeks	AED+ placebo n=92	≥50% reduction in monthly partial seizure frequency: I: 77/171 (45 %) C: 22/92 (24 %) p<0.001 Seizure-free: I: 10/171 (6 %)	Two different titration strategies were tested. Results from both titration groups are pooled in the table (I) ITT data

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
			Male/female: 52/48 %	(increase from 25 mg/day to target dose, 25 mg/day weekly increments) n=75 patients Group II (TPM 50/50): 200 mg/day over 4 weeks (increase from 50 mg/day to target dose, 50 mg/day weekly increments) n=73 patients Baseline: 4 weeks Titration: 4/8 weeks Stabilization: 4/8 weeks		C: 2/92 (2 %) Discontinuation due to adverse event: I: 13/171 (8 %) C: 2/92 (2 %)	
47	Korean Topiramate study group, 1999 [47] Korea	RCT, multicentre	177 adults (age 16-65 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs Male/female: 95/82	AED+ topiramate (600 mg/day target dose) n=91 Titration: increase from 50 mg/day to target dose or maximum tolerated dose, increment 50-100 mg/week Baseline: 12 weeks Titration: 10 weeks, Maintenance: 8 weeks	AED+ placebo n=86	≥50% reduction in monthly partial seizure frequency: I: 45/91 (49 %) C: 11/86 (13 %) Seizure-free during double-blind phase: I: 7/91 (8 %) C: 1/86 (1 %) Discontinuation due to adverse events: I: 7/91 (8 %) C: 3/86 (3 %)	ITT data, patients not reported were assumed to be non-responders

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
48	Privitera, 1996 [48] USA	RCT, multicentre (17 centres)	190 adults (age 18-68 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs Male/female: 152/38	AED+ topiramate (600, 800 or 1000 mg/day target dose) n=143 600 mg/day (I-600) n=48 800 mg/day (I-800) n=48 1000 mg/day (I-1000) n=47 Titration: increase from 100 mg/day to target dose or maximum tolerated dose, increment100 mg/week Baseline: 12 weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=47	≥50% reduction in partial seizure frequency: I-600: 21/48 (44% p<0.001 I-800: 19/48 (40 %) p=0.001 I-1000: 18/47 (38 %) p=0.001 C: 4/47 (9 %) Seizure-free: not reported Discontinuation due to adverse events: I-600: 10/48 (21 %) I-800: 5/48 (10 %) I-1000: 8/47 (17 %) C: 1/47 (2 %)	ITT analysis
49	Sharief, 1996 [49] UK	RCT, multicentre (4 sites in Sweden, Spain, UK and France)	47 adults (age 15-65 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs Male/female: 40/7	AED+ topiramate (400 mg/day target dose) n=23 Titration: 100 mg/day first week, 200 mg/day second week, 400 mg/day third week, or maximum tolerated dose	AED+ placebo n=24	≥50% reduction in monthly partial seizure frequency: I: 8/23 (35 %) C: 2/24 (8 %) p=0.033 Seizure-free during double-blind phase: I: 2/23 (9 %)	ITT analysis

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
				Baseline: 8 weeks, titration: 3 weeks, maintenance: 8 weeks		C: 0/24 (0 %) Discontinuation due to adverse events: I: 6/23 (26 %) C: 1/24 (4 %)	
50	Tassinari, 1996 [50] Italy	RCT, multicentre (6 sites in UK, Italy, France, Norway and Denmark)	60 adults (18-65 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-2 background AEDs Male/female: 47/13	AED+ topiramate (600 mg/day target dose) n=30 Titration: increase from 100 mg/day to target dose or maximum tolerated dose, increment 100-200 mg/week Baseline: 8 weeks, ´ Titration: 4 weeks Maintenance: 8 weeks	AED+ placebo n=30	≥50% reduction in monthly partial seizure frequency: I: 14/30 (47 %) C: 3/30 (10 %) p=0.001 Seizure-free during double-blind phase: I: 0/30 (0 %) C: 0/30 (0 %) Discontinuation due to adverse events: I: 4/30 (13 %) C: 1/30 (3 %)	ITT analysis
51	Yen, 2000 [51] China	RCT, single-centre	46 adults (age 18-54 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-4 background AEDs Male/female: 19/27	AED+ topiramate (300 mg/day target dose) n=23 Titration: increase from 50 mg/day to target dose or maximum tolerated dose, increment 50 mg/week Baseline: 8 weeks, ´	AED+ placebo, n=23	≥50% reduction in monthly partial seizure frequency: I: 11/23 (48 %) C: 3/23 (13 %) p=0.01 Seizure-free: not reported	ITT analysis

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
				Titration: 6 weeks Maintenance: 8 weeks		Discontinuation due to adverse events: I: 2/23 (9 %) C: 2/23 (9 %)	
52	Zhang, 2011 [52] China	RCT, single-centre	86 adults (age ≥65 years) with refractory partial epilepsy Patients received 1-3 background AEDs Male/female: 49/37	AED+ topiramate (200 mg/day target dose). n=46 patients Titration: increase from 25 mg/day to target dose, increment 25 mg/week Baseline: 8 weeks, Titration: 8 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=40	≥50% reduction in partial seizure frequency: I: 22/46 (47.8%) C: 3/40 (7.5%) p<0.05 Seizure-free: not reported Discontinuation due to adverse events: not reported	ITT analysis

C=control, I=intervention, ITT=intention to treat, ns=non-significant, RCT=randomized clinical trial, PARTIAL=partial-onset seizures, TPM=topiramate

Tabellering av inkluderade studier-vigabatrin

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
53	Bruni 2000 [53] Canada	RCT (Multicentre: 10 centres in Canada)	111 patients (age 18 to 50 years) with a diagnosis of complex partial seizures	AED+ vigabatrin (VGB: 1 to 4 g/day), n=58 Titration: A starting dose of 500 mg	AED+ placebo, n=53	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I: 28/58 (48.3%), p=0.022 C: 14/53 (26.4%)	

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
			or partial seizures with secondary generalization, Patients were required to have a minimum of six complex partial seizures or partial seizures secondarily generalized over the eight-week period preceding entry. Patients received at least 2 AEDs.	b.i.d. At eight-week intervals thereafter the daily dose was increased by 1 gram (500 mg b.i.d.) up to a maximum of 4 grams. Patients not having experienced any seizures during the last 6 weeks of any of these eight-week intervals had their dose increased by one gram and if complete seizure control was maintained, that dose was continued throughout the remainder of the segment. If, at the next visit additional seizures had ocurred, the patient continued dose escalation. Baseline: 12 weeks Titration: 32 weeks Maintenance: 36 weeks		Seizure free (ITT): I: 5/58 (9%), C: 2/53 (4%) Discontinuation due to adverse events: I: 6/58 (10.3%) C: 4/53 (7.5%)	
54	Dean 2000 [54]	RCT (Multi-centre:	174 patients (age 18 to 60 years) with	AED+ vigabatrin (VGB: 1, 3, 6 g/day target dose), n=129	AED+ placebo, n=45	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I-1: 11/45 (24%), p=0.025	

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
	USA	14 centres in USA)	documented, uncontrolled complex partial seizures or partial seizures with secondary generalization. Lack of adequate seizure control was defined as at least six seizures plus a seizure-free interval of <28 days during the last 8 weeks of the pretreatment evaluation period. Patients received 1 to 2 AEDs	1 g/day, (I-1), n=45 3 g/day, (I-3), n=43 6 g/day, (I-6), n=41 Titration: the initial VGB dosage of 1 g/day was increased by 0.5 g/day each week on days 1 and 5 until the assigned target dose. Baseline: 12 weeks Titration: 6 weeks Maintenance: 12 weeks		I-3: 22/43 (51%), p<0.001 I-6: 22/41 (54%), p>0.001 C: 3/45 (7%) Seizure free (ITT): I-1: 0/45 (0.0%) I-3: 4/43 (9.3%) I-6: 5/41 (12.2%) C: 0/45 (0.0%) Discontinuation due to adverse events: I-1: 3/45 (6.5%) I-3: 5/43 (11.4%) I-6: 8/41 (18.2%) C: 1/45 (2.2%)	
55	French 1996 [55] USA	RCT (Multicentre)	182 patients (age 18 to 60) diagnosed with complex partial seizures. All patients studied had at least six documented complex partial	AED+ vigabatrin (3 g/day target dose), n=92 Titration: The dose of vigabatrin was increased as follows: week 1, one tablet twice daily (1 g/day); week 2, one tablet in the morning	AED+ placebo, n=90	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I: 40/92 (43.5%), p<0.001 C: 17/90 (18.9%) Seizure free (ITT): I: 5/92 (4.5%) C: 0/90 (0.0%)	

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
			seizures during the last 8 weeks of base-line period. Patients re-ceived 1 to 2 AEDs	and two tablets at night (1.5 g/day); week 3, two tablets twice daily (2 g/day); and week 4, two tablets in the morning and three tablets at night (2.5 g/day). The dose of vigabatrin was increased to three tablets twice a day (3 g/day) at the start of week 1 dur-ing maintenace. Baseline: 12 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks		Discontinuation due to adverse events: I: 7/92 (7.6%) C: 2/90 (2.2%)	
56	Grünewald 1994 [56] United Kingdom	RCT	45 patients (age 15 to 61 years) with par-tial seizures refractory to optimal an-tiepileptic drug treatment. Patients re-ceived 1 to 2 AEDs	AED+ vigabatrin (3 g/day target dose), n=22 Titration: 1 g twice daily increas-ing after 14 days to 1.5 g twice daily Baseline: 8 weeks Titration: 2 weeks Maintenance: 18 weeks	AED+ pla-cebo, n=23	≥50% reduction in sei-zure frequency (ITT): I: 10/22 (45.5%), p=0.016 C: 3/23 (13.0%) Seizure free (ITT): I: 1/22 (4.5%) C: 0/23 (0.0%) Discontinuation due to adverse events: I: 2/22 (9.1%) C: 0/23 (0.0%)	

ITT=Intention-To-Treat, ns= non-significant, I=Intervention, C=Control, p-values equals I versus C

Tabellering av inkluderade studier-zonisamide

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
57	Brodie, 2005 [57] UK	RCT (Multi-centre: 54 centres across 18 European countries (49 centres) and South Africa (five centres).)	351 patients (age 12 to 77 years) with refractory partial seizures. Patients received 1 to 3 AEDs.	AED+ zonisamide (100, 300, 500 mg/day target dose), n=231 100 mg/day, (I-100), n=57 300 mg/day, (I-300), n=56 500 mg/day, (I-500), n=118 Titration: I-100, I-300, I-500; 25 mg (a.m.) + 25 mg (p.m.) on days 1–3, increasing to 50 mg + 50 mg on days 4–7. I-300; the dose was increased at weekly intervals, reaching 100 mg + 200 mg daily in week 16. I-500; dose increments were continued for patients in the 500mg/day group, reaching 200 mg + 300 mg daily in week 18. Baseline: 12 weeks	AED+ placebo n=120	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): SP+CP seizures: I-100: 17/57 (30%), p=ns I-300: 19/56 (34%), p=ns I-500: 52/118 (44.3%), p<0.001 I-T: 88/231 (38%) C: 24/120 (20%) All seizures: I-100: 17/57 (30%), p=ns I-300: 19/56 (34%), p=ns I-500: 55/118 (46.6%), p<0.001 I-T: 91/231 C: 21/120 (17.5%) Seizure free (ITT): I-500: 6/118 (5%), C: 2/120 (1.7%) Discontinuation due to adverse events (ITT): I-100: 0/57 (0%) I-300: 7/56 (12.5%) I-500: 29/118 (24.6%) C: 8/120 (6.7%)	ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. ITT was calculated from reported data in the article. I=Intervention I-T=Intervention total C=Control SP=simple partial seizures CP=complex partial seizures p-values equals I versus C.

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
				Titration: 6 weeks Maintenance: 18 weeks			
58	Faught, 2001 [58] USA	RCT (Multi-centre: 20 centres in USA).	203 patients (age 13 to 68 years) with refractory partial-onset seizures. Patients received 1 to 2 AEDs.	AED+ zonisamide (400 mg/day target dose), n=118 Titration: Patients received either 100 mg/d of zonisamide for weeks 1 through 5, 200 mg during week 6, 300 mg during week 7, and 400 mg weeks 8 through 12. Or patients received 100 mg/d of zonisamide for the first week, 200 mg/d over weeks 2 through 6, 300 mg/d for week 7, and 400 mg/d for weeks 8 through 12. Baseline: 4 weeks Titration: 7 weeks Maintenance: 5 weeks	AED+ placebo n=85	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I: 41/118 (35%) C: 16/85 (19%) Seizure free (ITT): I: 6/118 (5%) C: 2/85 (2.4%) Discontinuation due to adverse events (ITT): I: 19/118 (16%) C: 7/85 (8.2%)	ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. ITT was calculated from reported data in the article. I=Intervention C=Control
59	Guerrini, 2013 [59]	RCT (Multi-centre; 41 sites in Europe	207 patients (age 6 to 17 years) with refractory partial-onset seizures.	AED+ zonisamide (500 mg/day target dose), n=107	AED+ placebo n=100	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I: 53/107 (50%), p=0.0044 C: 31/100 (31%)	In the event of dose-limiting adverse events (AEs) during titration, one down-titration to a lower dose was permitted, which was

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
	Italy	and India).	Patients received 1 to 2 AEDs.	Titration: 1 mg/kg/day and titrated in weekly increments of 1 mg/kg over 8 weeks to a target dose of 8 mg/kg/day (maximum 500 mg/day). Baseline: 8 weeks Titration: 8 weeks Maintenance: 12 weeks		Seizure free (ITT): I: 15/107 (14%), p=0.0049 C: 3/100 (3%) Discontinuation due to adverse events (ITT): I: 1/107 (0.9%) C: 3/100 (3%)	titrated up again when tolerability improved. Patients not titrating up following a dose reduction continued unchanged on the lower dose during the maintenance period. ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. I=Intervention C=Control p-values equals I versus C.
60	Lu, 2011 [60] China	RCT	104 patients (age 18 to 70 years) with refractory partial seizures. Patients received 1 to 2 AEDs.	AED+ zonisamide (300, 400 mg/day target dose), n=53 Titration: zonisamide was supplied by Eisai Co. Ltd, Tokyo, Japan (ZJ) or by Shenzhen Zifu Co. Ltd, China (ZC). ZJ; 100 mg/day for 2 weeks, 200 mg/day at week 3, target dose of 300 mg/day at week 4. ZC; 100 mg/day, weekly increment of 100 mg to target dose of 400 mg/day at week 4.	AED+ placebo n=51	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): I: 29/53 (54.7%) C: 18/51 (35.3%) Seizure free (ITT): I: 3/53 (5.7%) C: 1/51 (2%) Discontinuation due to adverse events (ITT): I: 0/53 (0%) C: 0/51 (0%)	ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. I=Intervention C=Control

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
				Baseline: 12 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks			
61	Sackel-lares, 2004 [61] USA	RCT (Multi-centre; 4 centres in USA).	152 patients (age 18 to 70 years) with re-fractory partial seizures. Patients had to receive at least one, but no more than two, of either phen-ytoin, carbam-azepine, phe-nobarbital or primidone.	AED+zonisamide (7 mg/kg/day=400-600 mg/day target dose), n=78 Titration: 100 mg/day (1.5 mg/kg/d) for one week, 200 mg/day (3 mg/kg/d) at week 2, 400 mg/day (6 mg/kg/d) at week 3, until target dose was reached. Baseline: 8-12 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=74	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): Complex partial seizures: I: 24/78 (30.8%) C: 10/74 (13.5%) p=0.0159 Allseizures: I: 22/78 (28.2%) C: 12/74 (16.2%) p=0.0796 Seizure free (ITT): Not reported. Discontinuation due to ad-verse events (ITT): I: 12/78 (15.4%) C: 1/74 (1.4%)	ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. I=Intervention C=Control p-values equals I versus C. ns=non-significant
62	Schmidt, 1993 [62] Germany	RCT (Multi-centre; 9 centres in Europe).	139 patients (age 18 to 59 years) with re-fractory partial seizures.	AED+ zonisamide (20 mg/kg/day max-imum target dose), n=71 Titration: 1.5 mg/kg/day, in-creased on day 8 to	AED+ placebo n=68	≥50% reduction in seizure frequency (ITT): Generalized and partial sei-zures: I: 21/71 (29.9%) C: 6/68 (9.4%) p<0.05	ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. I=Intervention C=Control p-values equals I versus C. ns=non-significant

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
			Patients received up to 3 AEDs.	3.0 mg/kg/day and on day 15 to 6.0 mg/kg/day. Baseline: 8-12 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks		Seizure free (ITT): Not reported. Discontinuation due to adverse events (ITT): I: 2/71 (2.8%) C: 0/68 (0%)	

Summering av effekt och evidensstyrka (baserat på alla studier/alla läkemedel)

Effektmått	Deltagare (studier)	Absolut effekt/risk	Relativ effekt/risk	Evidensstyrka
Andel patienter med ≥50 % anfallsreduktion	16 390 (63)	RD: 0,18 (0,16 till 0,20)	RR: 1,89 (1,74 till 2,05)	Stark ⨁⨁⨁⨁
Andel patienter med anfallsfrihet	13 937 (49)	RD: 0,03 (0,02 till 0,04)	RR: 3,08 (2,40 till 3,95)	Stark ⨁⨁⨁⨁
Andel patienter som avbryter studien p.g.a. biverkningar	16 308 (61)	RD: 0,05 (0,04 till 0,07)	RR: 2,14 (1,85 till 2,48)	Stark ⨁⨁⨁⨁
Andel patienter med ≥50 % anfallsreduktion för bilateralt till tonisk-kloniska anfall	983 (13)	RD: 0,21 (0,12 till 0,31)	RR: 1,52 (1,28 till 1,81)	Stark ⨁⨁⨁⨁

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2449
2	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil* next spasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7227
3	1 OR 2	7239
Intervention: Drug therapy		
4	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]	1449
5	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	126818
6	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees	2225
7	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	745
8	MeSH descriptor: [Phenytoin] explode all trees	528
9	MeSH descriptor: [Valproic Acid] explode all trees	733
10	MeSH descriptor: [Phenobarbital] explode all trees	443
11	MeSH descriptor: [Pregabalin] explode all trees	268
12	MeSH descriptor: [Vigabatrin] explode all trees	118
13	MeSH descriptor: [Ethosuximide] explode all trees	11
14	MeSH descriptor: [Diazepam] explode all trees	1877
15	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees	8125
16	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	5046
17	MeSH descriptor: [Immunomodulation] explode all trees	7881
18	MeSH descriptor: [Pyridoxine] explode all trees	323
19	MeSH descriptor: [Cosyntropin] explode all trees	83
20	carbamazepine or tegretol or carbazepin or epitol or finlepsin or neurotol or amizepine or hydantol or antisacer or dilantin or phenytoin or epanutin or diphenylhydantoin or fenitoin or difenin or dihydan or "sodium diphenylhydantoinate" or epamin or "dipropyl acetate" or valproate or "valproic acid" or ergenyl or convulsofin or depakene or depakine or depakote or vupral or "2-propylpentanoic acid" or "2 propylpentanoic acid" or "propylisopropylacetic acid" or divalproex or phenobarbitone or phenobarbital or "phenylethylbarbituric acid" or phenemal or phenylbarbital or hysteps or luminal or gardenal or timox or oxcarbazepine or lamotrigine or trileptal or crisomet or lamictal or lamiktal or labileno or convalis or gabapentin or gabapentine or neurontin or topamax or topiramate or epitomax or levetiracetam or etiracetam or keppra or zonegran or zonisamide or felbamate or felbamyl or felbatol or taloxa or midazolam or lorazepam or clonazepam or diazepam or clobazam or cerebyx or prodilantin or fosphenytoin or Sultiam or ospolot or sulthiame or Pregabalin or lyrica or Vigabatrin or sabril or sabrilex or Lacosamide or vimpat or ethosuximide or emeside or suxilep or suksilep or petnidan or pyknolepsinum or zarontin or ethosuccimid or ethylmethylsuccimide or ethymal or "eslicarbazepine acetate" or aptiom or zebinix or stiripentol or immunoglobulin* or immunomodulatory or immunomodulation* or remacemide or ryridoxine or pyridoxine or pyridoxol or rodex or cortrosyn or ezogabine or cortosyn or ACTH or tetracosactide	33480

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL)		
	or tetracosactrin or tetracosapeptide or rufinamide or etigabine or perampanel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
21	anticonvulsants or anticonvulsives or antiepileptics or anti next convulsant* or anti next convulsive* or anti next epileptic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2615
22	(anticonvulsive or anticonvulsant or antiepileptic or "anti convulsive" or "anti convulsant" or "anti epileptic") next (drug* or treatment or therapy or agent* or medication):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1951
23	4-22 (OR)	163765
Combined sets		
24	3 AND 23	Central/ 3986
Limits		
25	pubmed or embase:an (Word variations have been searched)	670296
26	HS-HANDSRCH (Word variations have been searched)	175020
27	(24 NOT 25) OR (24 AND 26)	Central/ 1305

Embase via Elsevier 17 June 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/mj	134,673
2	epileptic*:ab,ti OR epileps*:ab,ti OR seizure:ab,ti OR seizures:ab,ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	237,701
3	1 OR 2	257,093
Intervention: Drug therapy		
4	'anticonvulsive agent'/exp/dd_dt	122,647
5	'anticonvulsant therapy'/exp	7,704
6	'anticonvulsant activity'/exp	7,460
7	'drug therapy'/de	414,545
8	'epilepsy'/exp/dm_dt	45,844
9	'convulsion'/dm_dt	2,595
10	'seizure'/dm_dt	17,738
11	'benzodiazepine derivative'/exp/dd_dt	54,050
12	'immunoglobulin'/exp/dd_dt	41,764
13	'immunomodulation'/exp	61,707
14	'pyridoxine'/exp/dd_dt	7,042
15	'tetracosactide'/exp/dd_dt	442
16	'drug therapy':ab,ti OR pharmacotherapy:ab,ti OR 'pharmacologic therapy':ab,ti OR 'pharmacologic treatment':ab,ti OR 'drug management':ab,ti	83,273
17	anticonvulsants:ab,ti OR anticonvulsives:ab,ti OR antiepileptics:ab,ti OR 'anti convulsants':ab,ti OR 'anti convulsives':ab,ti OR 'anti epileptics':ab,ti	12,198
18	((anticonvulsive OR anticonvulsant OR antiepileptic OR 'anti convulsive' OR 'anti convulsant' OR 'anti epileptic') NEXT/1 (drug* OR treatment OR therapy OR agent* OR medication)):ab,ti	34,804

Embase via Elsevier 17 June 2016		
19	carbamazepine:ab,ti OR tegretol:ab,ti OR carbazepin:ab,ti OR epitol:ab,ti OR finlepsin:ab,ti OR neurotol:ab,ti OR amizepine:ab,ti OR hydantol:ab,ti OR antisacer:ab,ti OR dilantin:ab,ti OR epanutin:ab,ti OR diphenylhydantoin:ab,ti OR fenitoin:ab,ti OR difenin:ab,ti OR dihydan:ab,ti OR 'sodium diphenylhydantoinate':ab,ti OR epamin:ab,ti OR 'dipropyl acetate':ab,ti OR valproate:ab,ti OR 'valproic acid':ab,ti OR ergenyl:ab,ti OR convulsofin:ab,ti OR depakene:ab,ti OR depakine:ab,ti OR depakote:ab,ti OR vupral:ab,ti OR '2-propylpentanoic acid':ab,ti OR '2 propylpentanoic acid':ab,ti OR 'propylisopropylacetic acid':ab,ti OR divalproex:ab,ti OR phenobarbitone:ab,ti OR phenobarbital:ab,ti OR 'phenylethylbarbituric acid':ab,ti OR phenemal:ab,ti OR phenylbarbital:ab,ti OR hysteps:ab,ti OR luminal:ab,ti OR gardenal:ab,ti OR timox:ab,ti OR oxcarbazepine:ab,ti OR trileptal:ab,ti OR crisomet:ab,ti OR lamictal:ab,ti OR lamiktal:ab,ti OR labileno:ab,ti OR convalis:ab,ti OR gabapentin:ab,ti OR gabapentine:ab,ti OR neurontin:ab,ti OR topamax:ab,ti OR topiramate:ab,ti OR epitomax:ab,ti OR levetiracetam:ab,ti OR etiracetam:ab,ti OR keppra:ab,ti OR zonegran:ab,ti OR zonisamide:ab,ti OR felbamate:ab,ti OR felbamyl:ab,ti OR felbatol:ab,ti OR taloxa:ab,ti OR cerebyx:ab,ti OR prodilantin:ab,ti OR fosphenytoin:ab,ti OR sultiam:ab,ti OR ospolot:ab,ti OR pregabalin:ab,ti OR lyrica:ab,ti OR vigabatrin:ab,ti OR sabril:ab,ti OR sabrilex:ab,ti OR lacosamide:ab,ti OR vimpat:ab,ti OR ethosuximide:ab,ti OR emeside:ab,ti OR suxilep:ab,ti OR suksilep:ab,ti OR petnidan:ab,ti OR pyknolepsinum:ab,ti OR zarontin:ab,ti OR ethosuccimid:ab,ti OR ethylmethylsuccimide:ab,ti OR ethymal:ab,ti OR 'eslicarbazepine acetate':ab,ti OR aptiom:ab,ti OR zebinix:ab,ti OR stiripentol:ab,ti OR immunoglobulin*:ab,ti OR immunomodulatory:ab,ti OR immunomodulation*:ab,ti OR remacemide:ab,ti OR ryridoxine:ab,ti OR pyridoxine:ab,ti OR pyridoxol:ab,ti OR rodex:ab,ti OR cortrosyn:ab,ti OR cortosyn:ab,ti OR acth:ab,ti OR tetracosactide:ab,ti OR tetracosactrin:ab,ti OR tetracosapeptide:ab,ti OR rufinamide:ab,ti OR etigabine:ab,ti OR perampanel:ab,ti OR ezogabine:ab,ti OR retigabine:ab,ti OR harkoseride:ab,ti OR phenytoin:ab,ti OR diphenin:ab,ti OR hydantoin:ab,ti OR midazolam:ab,ti OR lorazepam:ab,ti OR clonazepam:ab,ti OR diazepam:ab,ti OR clobazam:ab,ti	445,006
20	4-19 (OR)	1,084,337
Combined sets		
21	3 AND 20	86,925
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications)		
22	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,419,380
Limits: Publication Type, Language, Human studies		
23	[article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim	21,651,623
24	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	25,015,270
25	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	5,978,089
26	(21 AND 22 AND 23 AND 24) NOT 25	3,744

PubMed via NLM 26 May 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	"Epilepsy"[Mesh]	139215
2	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	171533
3	1 OR 2	198057
Intervention: Drug therapy		
4	"Drug Therapy"[Mesh] OR "Epilepsy/drug therapy"[Mesh]	1163673
5	drug therapy[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR drug management[tiab]	71090
Intervention: Anticonvulsants		
6	"Anticonvulsants"[Mesh] OR "Anticonvulsants" [Pharmacological Action]	137965
7	((anticonvulsants[tiab] OR anticonvulsives[tiab] OR antiepileptics[tiab] OR anti convulsants[tiab] OR anti convulsives[tiab] OR anti epileptics[tiab])) OR ((anticonvulsive[tiab] OR anticonvulsant[tiab] OR antiepileptic[tiab] OR anti convulsive*[tiab] OR anti convulsant[tiab] OR anti epileptic[tiab]) AND (drug*[tiab] OR treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR agent*[tiab] OR medication[tiab]))	86417
Intervention: Drug therapy, substances		
8	"Benzodiazepines"[Mesh] OR "eslicarbazepine acetate" [Supplementary Concept] OR "Immunoglobulins/therapeutic use"[Mesh] OR "Immunomodulation"[Mesh] OR "S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol" [Supplementary Concept] OR "Pyridoxine"[Mesh] OR "Cosyntropin"[Mesh] OR "perampanel" [Supplementary Concept] OR "rufinamide" [Supplementary Concept] OR "Propofol"[Mesh]	438071
9	(carbamazepine[tiab] OR tegretol[tiab] OR carbazepin[tiab] OR epitol[tiab] OR finlepsin[tiab] OR neurotol[tiab] OR amizepine[tiab] OR hydantol[tiab] OR antisacer[tiab] OR dilantin[tiab] OR phenytoin[tiab] OR epanutin[tiab] OR diphenylhydantoin[tiab] OR fenitoin[tiab] OR difenin[tiab] OR dihydan[tiab] OR sodium diphenylhydantoinate[tiab] OR epamin[tiab] OR dipropyl acetate[tiab] OR valproate[tiab] OR valproic acid[tiab] OR ergenyl[tiab] OR convulsofin[tiab] OR depakene[tiab] OR depakine[tiab] OR depakote[tiab] OR vupral[tiab] OR 2-propylpentanoic acid[tiab] OR 2 propylpentanoic acid[tiab] OR propylisopropylacetic acid[tiab] OR divalproex[tiab] OR phenobarbitone[tiab] OR phenobarbital[tiab] OR phenylethylbarbituric acid[tiab] OR phenemal[tiab] OR phenylbarbital[tiab] OR hysteps[tiab] OR luminal[tiab] OR gardenal[tiab] OR timox[tiab] OR oxcarbazepine[tiab] OR trileptal[tiab] OR crisomet[tiab] OR lamictal[tiab] OR lamiktal[tiab] OR labileno[tiab] OR convalis[tiab] OR gabapentin[tiab] OR gabapentine[tiab] OR neurontin[tiab] OR topamax[tiab] OR topiramate[tiab] OR epitomax[tiab] OR levetiracetam[tiab] OR etiracetam[tiab] OR keppra[tiab] OR zonegran[tiab] OR zonisamide[tiab] OR felbamate[tiab] OR felbamyl[tiab] OR felbatol[tiab] OR taloxa[tiab] OR midazolam[tiab] OR lorazepam[tiab] OR clonazepam[tiab] OR diazepam[tiab] OR clobazam[tiab] OR cerebyx[tiab] OR prodilantin[tiab] OR fosphenytoin[tiab] OR Sultiam[tiab] OR ospolot[tiab] OR Pregabalin[tiab] OR lyrica[tiab] OR Vigabatrin[tiab] OR sabril[tiab] OR sabrilex[tiab] OR Lacosamide[tiab]	353371

PubMed via NLM 26 May 2016		
	OR vimpat[tiab] OR ethosuximide[tiab] OR emeside[tiab] OR suxilep[tiab] OR suksilep[tiab] OR petnidan[tiab] OR pyknolepsinum[tiab] OR zarontin[tiab] OR ethosuccimid[tiab] OR ethylmethylsuccimide[tiab] OR ethymal[tiab] OR eslicarbazepine acetate[tiab] OR aptiom[tiab] OR zebinix[tiab] OR stiripentol[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulatory[tiab] OR immunomodulation*[tiab] OR remacemide[tiab] OR ryridoxine[tiab] OR pyridoxine[tiab] OR pyridoxol[tiab] OR rodex[tiab] OR cortrosyn[tiab] OR cortosyn[tiab] OR ACTH[tiab] OR tetracosactide[tiab] OR tetracosactrin[tiab] OR tetracosapeptide[tiab] OR rufinamide[tiab] OR etigabine[tiab] OR perampanel[tiab] OR thiopentone[tiab] OR thiopentobarbital[tiab] OR penthiobarbital[tiab] OR thiomebumal[tiab] OR nesdonal[tiab] OR pentothal[tiab] OR sodipental[tiab] OR tiobarbital[tiab] OR trapanal[tiab] OR bomathal[tiab] OR thionembutal[tiab] OR disoprofol[tiab] OR 2,6 diisopropylphenol[tiab] OR diprivan[tiab] OR propofol[tiab] OR disoprivan[tiab] OR fresofol[tiab] OR ivofol[tiab] OR recofol[tiab] OR aquafol[tiab])	
10	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	1888446
Combined sets		
11	3 AND 10	62997
Study types: randomized controlled trials (filter: based on PubMed Clinical Queries specific/narrow)		
12	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	454390
Limits: Language		
13	Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
14	11 AND 12 AND 13	1799

Cochrane Library via Wiley 28 October 2016 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2539
2	convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantile next spasm*:ti,ab,kw or epileptic* or epileps* or seizure*:ti (Word variations have been searched)	4933
3	1 OR 2	5585
Intervention: Drug therapy, antiepileptic drugs		
4	MeSH descriptor: [Acetazolamide] explode all trees	327
5	MeSH descriptor: [Nitrazepam] explode all trees	127
6	MeSH descriptor: [Piracetam] explode all trees	345
7	MeSH descriptor: [Primidone] explode all trees	45
8	"2-Pyrrolidone-N-Acetamide" or acetadiazol or acetazolam or acetazolamide or alodorm or apoacetazolamide or "apo-primidone" or avigilen or axonyl or brivaracetam or briviact or cerebroforte or "cerepar N" or ciclofalina or clobazam or crisomet or cuxabrain or defiltran or desoxyphenobarbital or diacarb or diamox or dinagen or diuramide or dormalon or "dormo-puren" or eatan or edemox or ezogabine or frisium or gabacet or gabitril or geram or glauconox or glaupax or "huma-zolamide" or imadorm or imeson or labileno or lamictal or lamiktal or lamotrigine or liskantin or "memo-puren" or misodine or mizodin or mogadon or mylepsinum or mysoline or nitrazadon or nitrazepam or nitrodiazepam or nootrop or nootropil or nootropyl or normabraïn or novanox or onfi or pirace-	3065

Cochrane Library via Wiley 28 October 2016 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA)		
	bral or piracetam or piracetrop or pirazetam or potiga or primaclone or primidon or primidone or pyracetam or pyramem or radedorm or remnos or resimatil or retigabine or serenade or sertan or sinapsan or somnite or tiagabine or urbanyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
9	4-8 (OR)	3065
Combined sets		
10	3 AND 9	817 CDSR/23 DARE/13 Central/ 757 HTA/6

Embase via Elsevier 28 October 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/mj	138,415
2	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	153,335
3	1 OR 2	188,207
Intervention: Drug therapy, antiepileptic drugs		
4	'acetazolamide'/exp OR 'brivaracetam'/exp OR 'clobazam'/exp OR 'retigabine'/exp OR 'lamotrigine'/exp OR 'nitrazepam'/exp OR 'piracetam'/exp OR 'primidone'/exp OR 'tiagabine'/exp	58,688
5	'2-pyrrolidone-n-acetamide' OR acetadiazol OR acetazolam OR acetazolamide OR alodorm OR apoacetazolamide OR 'apo-primidone' OR avigilen OR axonyl OR brivaracetam OR briviact OR cerebroforte OR 'cerepar n' OR ciclofalina OR clobazam OR crisomet OR cuxabrain OR defiltran OR desoxyphenobarbital OR diacarb OR diamox OR dinagen OR diuramide OR dormalon OR 'dormo-puren' OR eatan OR edemox OR ezogabine OR frisium OR gabacet OR gabitril OR geram OR glauconox OR glaupax OR 'huma-zolamide' OR imadorm OR imeson OR labileno OR lamictal OR lamiktal OR lamotrigine OR liskantin OR 'memo-puren' OR misodine OR mizodin OR mogadon OR mylepsinum OR mysoline OR nitrazadon OR nitrazepam OR nitrodiazepam OR nootrop OR nootropil OR nootropyl OR normabrain OR novanox OR onfi OR piracebral OR piracetam OR piracetrop OR pirazetam OR potiga OR primaclone OR primidon OR primidone OR pyracetam OR pyramem OR radedorm OR remnos OR resimatil OR retigabine OR serenade OR sertan OR sinapsan OR somnite OR tiagabine OR urbanyl:ti,ab	61,167
6	4 OR 5	61,167
Study types: systematic reviews, RCT strategy based on SIGN filter (with modifications)		
7	([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	205,230
8	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'reviews'/exp	545,380
9	(systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab	215,874
10	7 OR 8 OR 9	601,960
11	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind	1,513,663

Embase via Elsevier 28 October 2016		
	procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	
Limits: language, human studies		
12	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
13	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,127,467
14	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference paper]/lim OR [review]/lim OR [erratum]/lim)	
Combined sets		
15	(3 AND 6 AND 10 AND 12 AND 14) NOT 13	621
16	(3 AND 6 AND 11 AND 12 AND 14) NOT 13	1425

PubMed via NLM 28 October 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	"Epilepsy"[Mesh]	142499
2	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	178228
3	1 OR 2	204610
Intervention: Drug therapy, antiepileptic drugs		
4	"Acetazolamide"[Mesh] OR "brivaracetam" [Supplementary Concept] OR "clobazam" [Supplementary Concept] OR "ezogabine" [Supplementary Concept] OR "lamotrigine" [Supplementary Concept] OR "Nitrazepam"[Mesh] OR "Piracetam"[Mesh] OR "Primidone"[Mesh] OR "tiagabine" [Supplementary Concept]	14927
5	2-Pyrrolidone-N-Acetamide[tiab] OR acetadiazol[tiab] OR acetazolam[tiab] OR acetazolamide[tiab] OR alodorm[tiab] OR apoacetazolamide[tiab] OR apo-primidone[tiab] OR avigilen[tiab] OR axonyl[tiab] OR brivaracetam[tiab] OR briviact[tiab] OR cerebroforte[tiab] OR "cerepar N" OR ciclofalina[tiab] OR clobazam[tiab] OR crisomet[tiab] OR cuxabrain[tiab] OR defiltran[tiab] OR desoxyphenobarbital[tiab] OR diacarb[tiab] OR diamox[tiab] OR dinagen[tiab] OR diuramide[tiab] OR dormalon[tiab] OR dormo-puren[tiab] OR eatan[tiab] OR edemox[tiab] OR ezogabine[tiab] OR frisium[tiab] OR gabacet[tiab] OR gabitril[tiab] OR geram[tiab] OR glauconox [tiab] OR glaupax[tiab] OR huma-zolamide[tiab] OR imadorm[tiab] OR imeson[tiab] OR labileno[tiab] OR lamictal[tiab] OR lamiktal[tiab] OR lamotrigine[tiab] OR liskantin[tiab] OR memo-puren[tiab] OR misodine[tiab] OR mizodin[tiab] OR mogadon[tiab] OR mylepsinum[tiab] OR mysoline[tiab] OR nitrazadon[tiab] OR nitrazepam[tiab] OR nitrodiazepam[tiab] OR nootrop[tiab] OR nootropil[tiab] OR nootropyl[tiab] OR normabraïn[tiab] OR novanox[tiab] OR onfi[tiab] OR piracebral[tiab] OR piracetam[tiab] OR piracetrop[tiab] OR pirazetam[tiab] OR potiga[tiab] OR primaclone[tiab] OR primidon[tiab] OR primidone[tiab] OR pyracetam[tiab] OR pyramem[tiab] OR	18082

PubMed via NLM 28 October 2016		
	radedorm[tiab] OR remnos[tiab] OR resimatil[tiab] OR retigabine[tiab] OR serenade[tiab] OR sertan[tiab] OR sinapsan[tiab] OR somnite[tiab] OR tiagabine[tiab] OR urbanyl[tiab]	
6	4 OR 5	21146
Study types: systematic reviews (filter: PubMed systematic reviews subset), randomised controlled trials (filter: PubMed clinical queries, therapy, specific/narrow) [6]		
7	systematic[sb]	
8	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	
Limits: language, human studies		
9	Filters: Swedish; Norwegian; English; Danish	
10	("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]	
Combined sets		
11	(3 AND 6 AND 7 AND 9) NOT 10	209
12	(3 AND 6 AND 8 AND 9) NOT 10	320

Cochrane Library via Wiley 28 November 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) Title: Epilepsy – drug therapy		Items found
Search terms		
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2611
	convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil next spasm*:ti,ab,kw or epileptic* or epileps* or seizure*:ti (Word variations have been searched)	5274
	1 OR 2	5938
Intervention: Drug therapy AED		
	MeSH descriptor: [Acetazolamide] explode all trees	338
	MeSH descriptor: [Nitrazepam] explode all trees	126
	MeSH descriptor: [Piracetam] explode all trees	353
	MeSH descriptor: [Primidone] explode all trees	45
	"2-Pyrrolidone-N-Acetamide" or acetadiazol or acetazolam or acetazolamide or alodorm or apoacetazolamide or "apo-primidone" or avigilen or axonyl or brivaracetam or briviact or cerebroforte or "cerepar N" or ciclofalina or clobazam or crisomet or cuxabrain or defiltran or desoxyphenobarbital or diacarb or diamox or dinagen or diuramide or dormalon or "dormo-puren" or eatan or edemox or ezogabine or frisium or gabacet or gabitril or geram or glauconox or glaupax or "huma-zolamide" or imadorm or imeson or labileno or lamictal or lamiktal or lamotrigine or liskantin or "memo-puren" or misodine or mizodin or mogadon or mylepsinum or mysoline or nitrazadon or nitrazepam or nitrodiazepam or nootrop or nootropil or nootropyl or normabraïn or novanox or onfi or piracebral or piracetam or piracetrop or pirazetam or potiga or primaclone or primidon or primidone or pyracetam or pyramem or radedorm or remnos or resimatil or retigabine or serenade or sertan or sinapsan or somnite or tiagabine or urbanyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3268
	4-8 (OR)	*3268*
Combined sets		
	3 AND 9	866

[6] Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. BMJ 2005;330(7501):1179.

		CDSR/23 **DARE/13** **Central/** **806** **HTA/6**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 27 November 2017 **Title: Epilepsy – drug therapy**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/mj	142,458
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	158,524
	1 OR 2	194,255
Intervention: Drug therapy AED		
	'acetazolamide'/exp OR 'brivaracetam'/exp OR 'clobazam'/exp OR 'retigabine'/exp OR 'lamotrigine'/exp OR 'nitrazepam'/exp OR 'piracetam'/exp OR 'primidone'/exp OR 'tiagabine'/exp	60,751
	'2-pyrrolidone-n-acetamide' OR acetadiazol OR acetazolam OR acetazolamide OR alodorm OR apoacetazolamide OR 'apo-primidone' OR avigilen OR axonyl OR brivaracetam OR briviact OR cerebroforte OR 'cerepar n' OR ciclofalina OR clobazam OR crisomet OR cuxabrain OR defiltran OR desoxyphenobarbital OR diacarb OR diamox OR dinagen OR diuramide OR dormalon OR 'dormo-puren' OR eatan OR edemox OR ezogabine OR frisium OR gabacet OR gabitril OR geram OR glauconox OR glaupax OR 'huma-zolamide' OR imadorm OR imeson OR labileno OR lamictal OR lamiktal OR lamotrigine OR liskantin OR 'memo-puren' OR misodine OR mizodin OR mogadon OR mylepsinum OR mysoline OR nitrazadon OR nitrazepam OR nitrodiazepam OR nootrop OR nootropil OR nootropyl OR normabrain OR novanox OR onfi OR piracebral OR piracetam OR piracetrop OR pirazetam OR potiga OR primaclone OR primidon OR primidone OR pyracetam OR pyramem OR radedorm OR remnos OR resimatil OR retigabine OR serenade OR sertan OR sinapsan OR somnite OR tiagabine OR urbanyl:ti,ab	63,347
	4 OR 5	*63,347*
Study types: systematic reviews, RCT strategy based on SIGN filter (with modifications)		
	([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	233,623
	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'reviews'/exp	591,903
	(systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab	246,923

	7 OR 8 OR 9	*655,697*
	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,637,956
Limits: language, human studies		
	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,341,288
	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference paper]/lim OR [review]/lim OR [erratum]/lim)	
Combined sets		
	(3 AND 6 AND 10 AND 12 AND 14) NOT 13	***638***
	(3 AND 6 AND 11 AND 12 AND 14) NOT 13	1,178

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 27 November 2017 **Title: Epilepsy – drug therapy**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	"Epilepsy"[Mesh]	146144
	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	184979
	1 OR 2	211597
Intervention: Drug therapy AED		
	"Acetazolamide"[Mesh] OR "brivaracetam" [Supplementary Concept] OR "clobazam" [Supplementary Concept] OR "ezogabine" [Supplementary Concept] OR "lamotrigine" [Supplementary Concept] OR "Nitrazepam"[Mesh] OR "Piracetam"[Mesh] OR "Primidone"[Mesh] OR "tiagabine" [Supplementary Concept]	15224
	2-Pyrrolidone-N-Acetamide[tiab] OR acetadiazol[tiab] OR acetazolam[tiab] OR acetazolamide[tiab] OR alodorm[tiab] OR apoacetazolamide[tiab] OR apo-primidone[tiab] OR avigilen[tiab] OR axonyl[tiab] OR brivaracetam[tiab] OR briviact[tiab] OR cerebroforte[tiab] OR "cerepar N" OR ciclofalina[tiab] OR clobazam[tiab] OR crisomet[tiab] OR cuxabrain[tiab] OR defiltran[tiab] OR desoxyphenobarbital[tiab] OR diacarb[tiab] OR diamox[tiab] OR dinagen[tiab] OR diuramide[tiab] OR dormalon[tiab] OR dormo-puren[tiab] OR eatan[tiab] OR edemox[tiab] OR ezogabine[tiab] OR frisium[tiab] OR gabacet[tiab] OR gabitril[tiab] OR geram[tiab] OR glauconox [tiab] OR glaupax[tiab] OR huma-zola-	18648

	mide[tiab] OR imadorm[tiab] OR imeson[tiab] OR labileno[tiab] OR lamictal[tiab] OR lamiktal[tiab] OR lamotrigine[tiab] OR liskantin[tiab] OR memopuren[tiab] OR misodine[tiab] OR mizodin[tiab] OR mogadon[tiab] OR mylepsinum[tiab] OR mysoline[tiab] OR nitrazadon[tiab] OR nitrazepam[tiab] OR nitrodiazepam[tiab] OR nootrop[tiab] OR nootropil[tiab] OR nootropyl[tiab] OR normabraïn[tiab] OR novanox[tiab] OR onfi[tiab] OR piracebral[tiab] OR piracetam[tiab] OR piracetrop[tiab] OR pirazetam[tiab] OR potiga[tiab] OR primaclone[tiab] OR primidon[tiab] OR primidone[tiab] OR pyracetam[tiab] OR pyramem[tiab] OR radedorm[tiab] OR remnos[tiab] OR resimatil[tiab] OR retigabine[tiab] OR serenade[tiab] OR sertan[tiab] OR sinapsan[tiab] OR somnite[tiab] OR tiagabine[tiab] OR urbanyl[tiab]	
	4 OR 5	*21735*
Study types: systematic reviews (filter: PubMed systematic reviews subset), randomised controlled trials (filter: PubMed clinical queries, therapy, specific/narrow) [7]		
	systematic[sb]	
	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	
Limits: language, human studies		
	Filters: Swedish; Norwegian; English; Danish	
	("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]	
Combined sets		
	(3 AND 6 AND 7 AND 9) NOT 10	***238***
	(3 AND 6 AND 8 AND 9) NOT 10	341

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[OT]= Other term
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

Referenser

1. Biton V, Krauss G, Vasquez-Santana B, Bibbiani F, Mann A, Perdomo C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures. Epilepsia 2011;52:234-42.
2. French JA, Costantini C, Brodsky A, von Rosenstiel P. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. Neurology 2010;75:519-25.
3. Klein P, Schiemann J, Sperling MR, Whitesides J, Liang W, Stalvey T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter,

[7] Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR, Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. BMJ 2005;330(7501):1179.

parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. Epilepsia 2015;56:1890-8.
4. Kwan P, Trinka E, Van Paesschen W, Rektor I, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. Epilepsia 2014;55:38-46.
5. Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia 2014;55:47-56.
6. Van Paesschen W, Hirsch E, Johnson M, Falter U, von Rosenstiel P. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIb, randomized, controlled trial. Epilepsia 2013;54:89-97.
7. Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. Epilepsy Res 2010;89:278-85.
8. Elger C, Bialer M, Cramer JA, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate: a double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. Epilepsia 2007;48:497-504.
9. Elger C, Halasz P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. Epilepsia 2009;50:454-63.
10. Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, Maia J, Soares-da-Silva P. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. Acta Neurol Scand 2009;120:281-7.
11. Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, Rogin JB, Biraben A, Galimberti CA, et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia 2015;56:244-53.
12. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The International Gabapentin Study Group. Epilepsia 1994;35:795-801.
13. Al-Bachari S, Pulman J, Hutton JL, Marson AG. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2013:Cd001415.
14. Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L, Alexander J, Halsall G, Murray G, et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. Gabapentin Paediatric Study Group. Epilepsia 1999;40:1147-54.
15. Sivenius J, Kalviainen R, Ylinen A, Riekkinen P. Double-blind study of Gabapentin in the treatment of partial seizures. Epilepsia 1991;32:539-42.
16. Gabapentin in partial epilepsy. UK Gabapentin Study Group. Lancet 1990;335:1114-7.
17. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The US Gabapentin Study Group No. 5. Neurology 1993;43:2292-8.

18. Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, Sase S. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Psychiatry Clin Neurosci 2006;60:507-15.
19. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. Epilepsia 2007;48:1308-17.
20. Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. Epilepsia 2010;51:958-67.
21. Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. Epilepsia 2009;50:443-53.
22. Hong Z, Inoue Y, Liao W, Meng H, Wang X, Wang W, et al. Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsy Res 2016;127:267-275.
23. Duchowny M, Pellock JM, Graf WD, Billard C, Gilman J, Casale E, et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group. Neurology 1999;53:1724-31.
24. Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD, et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. Neurology 1993;43:2284-91.
25. Naritoku DK, Warnock CR, Messenheimer JA, Borgohain R, Evers S, Guekht AB, et al. Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. Neurology 2007;69:1610-8.
26. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. Neurology 2000;55:236-42.
27. Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, Gauer LJ, et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. Neurology 2006;66:1654-60.
28. Inoue Y, Yagi K, Ikeda A, Sasagawa M, Ishida S, Suzuki A, et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam as adjunctive therapy in Japanese patients with uncontrolled partial-onset seizures. Psychiatry Clin Neurosci 2015;69:640-8.
29. Peltola J, Coetzee C, Jimenez F, Litovchenko T, Ramaratnam S, Zaslavaskiy L, et al. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia 2009;50:406-14.
30. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. Epilepsia 2000;41:1179-86.
31. Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, Pasteris LA, Weinstein S, Abou-Khalil B, et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. Neurology 2000;54:2237-44.
32. French JA, Baroldi P, Brittain ST, Johnson JK. Efficacy and safety of extended-release oxcarbazepine (Oxtellar XR) as adjunctive therapy in

patients with refractory partial-onset seizures: a randomized controlled trial. Acta Neurol Scand 2014;129:143-53.
33. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. Neurology 2012;79:589-96.
34. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. Epilepsia 2013;54:117-25.
35. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. Neurology 2012;78:1408-15.
36. Lagae L, Villanueva V, Meador KJ, Bagul M, Laurenza A, Kumar D, et al. Adjunctive perampanel in adolescents with inadequately controlled partial-onset seizures: A randomized study evaluating behavior, efficacy, and safety. Epilepsia 2016;57:1120–29.
37. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. Neurology 2005;64:475-80.
38. Pulman J, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2014:Cd005612.
39. Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, Lee CM, Barrett JA. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia 2005;46:1926-36.
40. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. Neurology 2003;60:1631-7.
41. French J, Brandt C, Friedman D, Biton V, Knapp L, Pitman V, et al. Adjunctive use of controlled-release pregabalin in adults with treatment-resistant partial seizures: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia 2014;55:1220-8.
42. Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, Mikkelsen M, Schmidt D, Reid S, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. Epilepsia 1996;37:539-43.
43. Chung SS, Fakhoury TA, Hogan RE, Nagaraddi VN, Blatt I, Lawson B, et al. Once-daily USL255 as adjunctive treatment of partial-onset seizures: randomized phase III study. Epilepsia 2014;55:1077-87.
44. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. Neurology 1999;52:1338-44.
45. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. Neurology 1996;46:1684-90.
46. Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. Acta Neurol Scand 2002;106:183-9.
47. Topiramate in medically intractable partial epilepsies: double-blind placebo-controlled randomized parallel group trial. Korean Topiramate Study Group. Epilepsia 1999;40:1767-74.

48. Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer L, Pledger G, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. Neurology 1996;46:1678-83.
49. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, Weber M, Reife R, Pledger G, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. Epilepsy Res 1996;25:217-24.
50. Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, Chodkiewicz J, Shorvon S, Henriksen O, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. Epilepsia 1996;37:763-8.
51. Yen DJ, Yu HY, Guo YC, Chen C, Yiu CH, Su MS. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. Epilepsia 2000;41:1162-6.
52. Zhang L, Huang J, Zhuang JH, Huang LQ, Zhao ZX. Topiramate as an adjunctive treatment for refractory partial epilepsy in the elderly. J Int Med Res 2011;39:408-15.
53. Bruni J, Guberman A, Vachon L, Desforges C. Vigabatrin as add-on therapy for adult complex partial seizures: a double-blind, placebo-controlled multicentre study. The Canadian Vigabatrin Study Group. Seizure 2000;9:224-32.
54. Dean C, Mosier M, Penry K. Dose-Response Study of Vigabatrin as add-on therapy in patients with uncontrolled complex partial seizures. Epilepsia 1999;40:74-82.
55. French JA, Mosier M, Walker S, Sommerville K, Sussman N. A double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. Vigabatrin Protocol 024 Investigative Cohort. Neurology 1996;46:54-61.
56. Grunewald RA, Thompson PJ, Corcoran R, Corden Z, Jackson GD, Duncan JS. Effects of vigabatrin on partial seizures and cognitive function. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:1057-63.
57. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitenskyy V, Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. Epilepsia 2005;46:31-41.
58. Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. Neurology 2001;57:1774-9.
59. Guerrini R, Rosati A, Segieth J, Pellacani S, Bradshaw K, Giorgi L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. Epilepsia 2013;54:1473-80.
60. Lu Y, Xiao Z, Yu W, Xiao F, Xiao Z, Hu Y, et al. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Drug Investig 2011;31:221-9.
61. Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR, 3rd, Shellenberger MK. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. Epilepsia 2004;45:610-7.
62. Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, Deisenhammer E, Klinger D, Despland A, et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. Epilepsy Res 1993;15:67-73.

63. Tsai JJ, Yen DJ, Hsih MS, Chen SS, Hiersemenzel R, Edrich P, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia 2006;47:72-81.
64. Wu XY, Hong Z, Wu X, Wu LW, Wang XF, Zhou D, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. Epilepsia 2009;50:398-405.
65. Xiao Z, Li JM, Wang XF, Xiao F, Xi ZQ, Lv Y, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (3,000 mg/Day) as an adjunctive therapy in Chinese patients with refractory partial seizures. Eur Neurol 2009;61:233-9.
66. Lagae L, Villanueva V, Meador KJ, Bagul M, Laurenza A, Kumar D, et al. Adjunctive perampanel in adolescents with inadequately controlled partial-onset seizures: A randomized study evaluating behavior, efficacy, and safety. Epilepsia 2016.

Rad: D08
Tillstånd: Generaliserad epilepsi, farmakologiskt terapiresistent, barn, ungdomar och vuxna
Åtgärd: Antiepileptiskt läkemedel, som tillägg till pågående behandling med antiepileptiska läkemedel

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 2 **3**	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda antiepileptiskt läkemedel som tillägg till pågående behandling med antiepileptiska läkemedel till barn, ungdomar och vuxna med farmakologiskt terapiresistent, generaliserad epilepsi.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Åtgärden har en stor positiv effekt på anfallsfrihet och anfallsreduktion och det vetenskapliga stödet för detta är starkt. Vid tillståndet finns få alternativ.

Kommentar: Enligt klinisk erfarenhet i prioriteringsgruppen minskar även svårighetsgraden på anfallen.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Även om de flesta som får epilepsi blir hjälpta av läkemedel är det många som fortsätter att ha anfall trots behandling. En del kan ha anfall med årslånga mellanrum medan några kan ha så svår epilepsi att de får anfall flera gånger varje dag. Om en person har provat två adekvata läkemedel i relevanta doser, ensamt eller i kombination, utan att bli anfallsfri, har personen så kallad farmakologiskt terapiresistent epilepsi.

För de personer som inte svarar på de först givna läkemedelsbehandlingarna övervägs ofta att pröva ytterligare läkemedel som tillägg till den befintliga behandlingen. Det är då angeläget att veta hur stor möjligheten är till anfallsfrihet eller substantiell förbättring i anfallskontroll.

Behandling med antiepileptiska läkemedel (AED) syftar till att minska risken för ytterligare anfall. Behandlingen måste anpassas individuellt bland annat beroende på vilken typ av anfall personen har. Så kan till exempel generaliserade tonisk-kloniska anfall behöva andra AED än fokala anfall.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn, ungdomar och vuxna med generaliserad epilepsi som är farmakologiskt terapiresistent med toniskt-kloniska epileptiska anfall ger behandling

upp till 20 veckor med ytterligare ett AED, som tillägg till pågående AED-behandling, jämfört med placebo som tillägg

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

I värderingen av åtgärden har principen om tilläggsbehandling bedömts oavsett typ av antiepileptiskt läkemedel, trots att det är rimligt att anta att det föreligger skillnader mellan olika läkemedel. Vid behandling av en enskild person avgörs valet av läkemedel av individuella faktorer, där en avvägning görs mellan förväntade effekter och biverkningar för olika behandlingsalternativ.

Även om de inkluderade studierna visar att tillägg av ytterligare ett AED till en pågående behandling ger en större andel personer med anfallsfrihet (riskkvot = 2,44; 95 % KI 1,79 till 3,33; riskskillnad = 0,19; 95 % KI 0,11 till 0,26), är andelen personer som uppnår anfallsfrihet måttlig (13–42 procent jämfört med 5–24 procent i kontrollgruppen). De aktuella studierna värderar dessutom effekter under 12–20 veckor, vilket är en kort tid med tanke på frekvensen av generaliserade tonisk-kloniska anfall och att behandling i allmänhet pågår under flera år, ibland livslångt.

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden kan medföra risk för överbehandling med sedvanliga biverkningar såsom trötthet och kognitiv påverkan och i enstaka fall försämrad anfallskontroll. Effektmått som försämrad anfallskontroll och biverkningar som leder till att personen avbryter studien ingår i utvärderingen. Tilläggsbehandling kan också medföra ökad risk för läkemedelsinteraktioner.

Vilka studier ingår i granskningen?

I granskningen ingår fem randomiserade kontrollerade studier [1-5]. Slutsatserna baseras på 676 personer för andel med minst 50 procents anfallsreduktion, andel anfallsfria och andel som avbryter på grund av biverkningar. Studierna inkluderar både barn och vuxna.

Interventionsgruppen fick ett tillägg av ett AED till pågående AED-behandling, medan kontrollgruppen fick placebo som tillägg till pågående AED-behandling. De fem inkluderade studierna analyserar var och en effekten av olika AED som tillägg: levetiracetam, topiramat, lamotrigin (i två olika tablettformer) och perampanel.

En studie av Trevastan et al. [6] exkluderades eftersom den var en subgruppsanalys av Biton et al. [3].

Saknas någon information i studierna?

Ingen relevant information saknas i studierna som ingår i granskningen. Det vore dock önskvärt att det hade funnits långtidsstudier.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Översikt av granskade studier

Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes 26 maj, 17 juni, 22 juni, 28 oktober 2016 och november 2017.

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen av behandling av generaliserade (genetisk) epilepsianfall, farmakologiskt terapiresistenta	4 898
Abstracts som bedömdes relevanta för *hela* behandlingsområdet av generaliserade (genetisk) epilepsianfall, farmakologiskt terapiresistenta utifrån de uppställda kriterierna för PICO, och som granskades på fulltextnivå	17
RCT:er som uppfyllde kriterierna för PICO och ingår i underlaget för aktuell frågeställning	5

Tabellering av inkluderade studier

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
1	Berkovic, 2007 [1] Australia	RCT (Multicenter, 50 centers in Europe, North America, Mexico, Australia, New Zealand)	164 patients (age 4 to 65 years) with refractory generalized tonic-clonic (GTC) seizures. Patients received 1 to 2 AEDs.	AED+ levetiracetam n=80 Target dose: Adults: 3000 mg/day Pediatric and adolescent: 60 mg/kg/day Titration: Week 4 and 5, 1000 mg or 20 mg/kg. Week 6 and 7, 2000 mg or 40 mg/kg. Baseline: 8 weeks (4-week historical and	AED+ placebo n=84 patients	Maintenance phase: <u>≥50% reduction in seizure frequency (ITT)</u>: GTC seizures: I: 55/80 (68.4%) C: 37/84 (44%) p=0.004 <u>Seizure freedom (ITT)</u>: GTC seizures: I: 27/80 (34.2%) C: 9/84 (10.7%) p<0.001 All seizures:	ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. I=Intervention C=Control GTC=Generalized Tonic-Clonic p-values equals I versus C.

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
				4-week prospective, placebo). Titration: 4 weeks Maintenance: 20 weeks		I: 19/80 (24.1%) C: 7/84 (8.3%) p=0.009 Discontinuation due to adverse event (ITT): I: 1/80 (1.3%) C: 4/84 (4.8%)	
2	Biton, 1999 [2] USA	RCT (Multicenter, 17 US and 1 Costa Rican center).	79 patients (age >4 years) with refractory generalized tonic-clonic (GTC) seizures. Patients received 1 to 2 AEDs.	AED+ topiramate n=39 patients Target dose: <34 kg=175 mg/day 34 to 42.9 kg = 225mg/day ≥43 kg=400 mg/day Titration: Week 1 to 4, 50mg/day. Week 5 to 6, 50-75 mg BID. Week 7 to 8, 75-150mg BID. Baseline: 8 weeks Titration: 8 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=40 patients	Titration+ Maintenance phase: ≥50% reduction in seizure frequency (ITT): GTC seizures: I: 22/39 (56%) C: 8/40 (20%) p=0.001 All seizures: I: 18/39 (46%) C: 7/41 (17%) p=0.003 Seizure freedom (ITT): GTC seizures: I: 5/39 (13%) C: 2/40 (5%) p=0.225 All seizures: I: 2/39 (5%) C: 0/41 (0%) p=0.173	ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. I=Intervention C=Control BID=twice/day GTC=Generalized Tonic-Clonic One patient in the placebo group did not experience PGTC seizures and was not included in the analyses of PGTC seizures (n=40) but included in analyses of all generalized seizures (n=41).

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
						Discontinuation due to adverse event: I: 1/39 (2.5%) C: 1/41 (2.4%)	
3	Biton, 2005 [3] USA	RCT (Multicenter, 38 international study sites).	117 patients (age ≥2 years) with refractory generalized tonic-clonic (GTC) seizures. Patients received 1 to 2 AEDs.	AED+ lamotrigine n=58 patients Target dose: 200 mg/day for patients on valproate, 400 mg/day for patients on an enzyme-inducing AED other than valproate, 300 mg/day for patients on an AED other than valproate and enzyme-inducing AEDs. Titration: Patients 2 to 12 years: Week 1 to 2; 0.15-0.3 mg/day depending on concurrent therapy. Week 3 to 12; double dose every second week. Patients ≥12 years: Week 1 to 2; 12.5-50 mg/day depending	AED+ placebo n=59 patients	Maintenance phase: ≥50% reduction in seizure frequency (mITT): GTC seizures: I: 42/58 (72%) C: 29/59 (49%) p<0.05 All seizures: I: 35/58 (60%) C: 23/59 (39%) p<0.05 Seizure freedom (mITT): GTC seizures: I: 22/58 (38%) C: 14/59 (24%) p=ns All seizures: I: 16/58 (28%) C: 10/59 (17%) p=ns Discontinuation due to adverse event (mITT): I: 5/58 (9%) C: 2/59 (3%)	mITT=modified Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients who received at least one dose of study medication. I=Intervention C=Control GTC=Generalized Tonic-Clonic ns=non-significant

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
				on concurrent therapy. Week 3 to 7; double dose every second week. Baseline: 8 weeks Escalation: 7 to12 weeks Maintenance: 12 weeks			
4	Biton, 2010 [4] USA	RCT (Multicenter, North and South America, Europe and Asia).	153 patients (age ≥13 years) with refractory generalized tonic-clonic (GTC) seizures. Patients received 1 to 2 AEDs.	AED+ lamotrigine XR (extended release). n=76 patients <u>Target dose:</u> 200 mg/day for patients on valproate, 500 mg/day for patients on an enzyme-inducing AED other than valproate, 300 mg/day for patients on an AED other than valproate and enzyme-inducing AEDs. Titration: Week 1 to 2; 25-50 mg/day depending on concurrent therapy.	AED+ placebo n=77 patients	Maintenance phase: <u>≥50% reduction in seizure frequency (ITT)</u>: GTC seizures: I: 53/76 (70%) C: 30/77 (39%) <u>Seizure freedom (ITT):</u> GTC seizures: I: 32/76 (42%) C: 10/77 (13%) <u>Discontinuation due to adverse event (ITT):</u> I: 1/76 (1.3%) C: 2/77 (2.6%)	ITT=Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients. ITT was calculated from reported data in the article. GTC=Generalized Tonic-Clonic I=Intervention C=Control

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
				Week 3 to 4; 25-100 mg/day. Week 5; 50-200 mg/day. Week 6; 100-300 mg/day. Week 7; 150-400 mg/day. Baseline: 8 weeks Escalation: 7 weeks Maintenance: 12 weeks			
5	French, 2015 [5] USA	RCT (Multicenter, 78 sites in 16 countries; Australia, Austria, China, Czech Republic, France, Germany, Greece, India, Israel, Japan, Latvia, Lithuania, Poland, Serbia,	163 patients (age ≥12 years) with refractory generalized tonic-clonic (GTC) seizures. Patients received 1 to 3 AEDs.	AED+ perampanel n=81 patients <u>Target dose:</u> 8mg/day Titration: 2mg initial dose, up titration in weekly 2-mg increments to target dose. Baseline: 4 or 8 weeks Titration: 4 weeks Maintenance: 12 weeks	AED+ placebo n=82 patients	Maintenance phase: <u>≥50% reduction in seizure frequency (mITT)</u>: GTC seizures: I: 52/81 (64.2%) C: 32/82 (39%) p=0.0019 <u>Seizure freedom m(ITT):</u> GTC seizures: I: 25/81 (30.9%) C: 10/82 (12.2%) All seizures: I: 19/81 (23.5%) C: 4/82 (4.9%)	mITT=modified Intention-To-Treat. Defined as all randomized patients who received at least one dose of study medication. I=Intervention C=Control In the control group was n=81 patients reported, ITT was n=82 patients. Numbers in the table where recalculated to ITT.

#	Authors, Year Reference Country	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcome	Comments
		South Korea, United States).				Discontinuation due to adverse event (mITT): I: 9/81(11.1%) C: 5/82 (6.1%)	

Summering av effekt och evidensstyrka

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), referens # samt läkemedel	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt/risk	Relativ effekt/-risk	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Andel patienter med ≥50 % anfallsreduktion	676 (5), [1-5] Levetiracetam [1] Topiramate [2] Lamotrigine [3] Lamotrigine XR (extended release) [4] Perampanel [5]	K=136/342=0,40 I=224/334=0,67	RD=0,27 (0,20 till 0,35)	RR=1,65 (1,42 till 1,91) OR=3,14 (2,28 till 4,32) Random effect model, 95% KI	Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ AED, som tillägg till pågående AED, ger fler patienter med anfallsreduktion		
Andel GTC anfallsfria patienter	676 (5), [1-5] Levetiracetam [1] Topiramate [2] Lamotrigine [3] Lamotrigine XR (extended release) [4] Perampanel [5]	K=45/342=0,13 I=111/334=0,33	RD=0,19 (0,11 till 0,26)	RR=2,44 (1,79 till 3,33) OR=3,33 (2,24 till 4,94) Random effect model, 95% KI	Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕ AED, som tillägg till pågående AED, ger fler anfallsfria patienter		

Effektmått	Antal deltagare (antal studier), referens # samt läkemedel	Effekt i kontrollgruppen	Absolut effekt/ risk	Relativ effekt/-risk	Evidensstyrka	Avdrag enligt GRADE	Kommentar
Andel patienter som avbryter p.g.a. biverkningar	676 (5), [1-5] Levetiracetam [1] Topiramate [2] Lamotrigine [3] Lamotrigine XR (extended release) [4] Perampanel [5]	K=14/342=0,04 I=17/334=0,05	RD=0,00 (-0,03 till 0,03)	RR=1,32 (0,63 till 2,77) OR=1,33 (0,61 till 2,91) Random effect model, 95% KI	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○ AED, som tillägg till pågående AED, ger inte betydelsefullt fler patienter som avbryter p.g.a. biverkningar.	Precision (-1)	

K=kontrollgrupp, I=interventionsgrupp, RD =riskskillnad (risk difference), RR= riskskillnad (risk ratio), KI=konfidensintervall.
Alla analyser beräknades med Mantel-Haenszel, random effects model, 95 % KI.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL)		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2449
2	epileptic* or epileps* or seizure* or convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil* next spasm*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7227
3	1 OR 2	7239
Intervention: Drug therapy		
4	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]	1449
5	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	126818
6	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees	2225
7	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	745
8	MeSH descriptor: [Phenytoin] explode all trees	528
9	MeSH descriptor: [Valproic Acid] explode all trees	733
10	MeSH descriptor: [Phenobarbital] explode all trees	443
11	MeSH descriptor: [Pregabalin] explode all trees	268
12	MeSH descriptor: [Vigabatrin] explode all trees	118
13	MeSH descriptor: [Ethosuximide] explode all trees	11
14	MeSH descriptor: [Diazepam] explode all trees	1877
15	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees	8125
16	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	5046
17	MeSH descriptor: [Immunomodulation] explode all trees	7881
18	MeSH descriptor: [Pyridoxine] explode all trees	323
19	MeSH descriptor: [Cosyntropin] explode all trees	83
20	carbamazepine or tegretol or carbazepin or epitol or finlepsin or neurotol or amizepine or hydantol or antisacer or dilantin or phenytoin or epanutin or diphenylhydantoin or fenitoin or difenin or dihydan or "sodium diphenylhydantoinate" or epamin or "dipropyl acetate" or valproate or "valproic acid" or ergenyl or convulsofin or depakene or depakine or depakote or vupral or "2-propylpentanoic acid" or "2 propylpentanoic acid" or "propylisopropylacetic acid" or divalproex or phenobarbitone or phenobarbital or "phenylethylbarbituric acid" or phenemal or phenylbarbital or hysteps or luminal or gardenal or timox or oxcarbazepine or lamotrigine or trileptal or crisomet or lamictal or lamiktal or labileno or convalis or gabapentin or gabapentine or neurontin or topamax or topiramate or epitomax or levetiracetam or etiracetam or keppra or zonegran or zonisamide or felbamate or felbamyl or felbatol or taloxa or midazolam or lorazepam or clonazepam or diazepam or clobazam or cerebyx or prodilantin or fosphenytoin or Sultiam or ospolot or sulthiame or Pregabalin or lyrica or Vigabatrin or sabril or sabrilex or Lacosamide or vimpat or ethosuximide or emeside or suxilep or suksilep or petnidan or pyknolepsinum or zarontin or ethosuccimid or ethylmethylsuccimide or ethymal or "eslicarbazepine acetate" or aptiom or zebinix or stiripentol or immunoglobulin* or immunomodulatory or immunomodulation* or remacemide or ryridoxine or pyridoxine or pyridoxol or rodex or cortrosyn or ezogabine or cortosyn or ACTH or tetracosactide or tetracosactrin or tetracosapeptide or rufinamide or etigabine or perampanel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33480

Cochrane Library via Wiley 22 June 2016 (CENTRAL)		
21	anticonvulsants or anticonvulsives or antiepileptics or anti next convulsant* or anti next convulsive* or anti next epileptic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2615
22	(anticonvulsive or anticonvulsant or antiepileptic or "anti convulsive" or "anti convulsant" or "anti epileptic") next (drug* or treatment or therapy or agent* or medication):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1951
23	4-22 (OR)	163765
Combined sets		
24	3 AND 23	Central/ 3986
Limits		
25	pubmed or embase:an (Word variations have been searched)	670296
26	HS-HANDSRCH (Word variations have been searched)	175020
27	(24 NOT 25) OR (24 AND 26)	Central/ 1305

Embase via Elsevier 17 June 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/mj	134,673
2	epileptic*:ab,ti OR epileps*:ab,ti OR seizure:ab,ti OR seizures:ab,ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	237,701
3	1 OR 2	257,093
Intervention: Drug therapy		
4	'anticonvulsive agent'/exp/dd_dt	122,647
5	'anticonvulsant therapy'/exp	7,704
6	'anticonvulsant activity'/exp	7,460
7	'drug therapy'/de	414,545
8	'epilepsy'/exp/dm_dt	45,844
9	'convulsion'/dm_dt	2,595
10	'seizure'/dm_dt	17,738
11	'benzodiazepine derivative'/exp/dd_dt	54,050
12	'immunoglobulin'/exp/dd_dt	41,764
13	'immunomodulation'/exp	61,707
14	'pyridoxine'/exp/dd_dt	7,042
15	'tetracosactide'/exp/dd_dt	442
16	'drug therapy':ab,ti OR pharmacotherapy:ab,ti OR 'pharmacologic therapy':ab,ti OR 'pharmacologic treatment':ab,ti OR 'drug management':ab,ti	83,273
17	anticonvulsants:ab,ti OR anticonvulsives:ab,ti OR antiepileptics:ab,ti OR 'anti convulsants':ab,ti OR 'anti convulsives':ab,ti OR 'anti epileptics':ab,ti	12,198
18	((anticonvulsive OR anticonvulsant OR antiepileptic OR 'anti convulsive' OR 'anti convulsant' OR 'anti epileptic') NEXT/1 (drug* OR treatment OR therapy OR agent* OR medication)):ab,ti	34,804
19	carbamazepine:ab,ti OR tegretol:ab,ti OR carbazepin:ab,ti OR epitol:ab,ti OR finlepsin:ab,ti OR neurotol:ab,ti OR amizepine:ab,ti OR hydantol:ab,ti OR antisacer:ab,ti OR dilan-	445,006

Embase via Elsevier 17 June 2016		
	tin:ab,ti OR epanutin:ab,ti OR diphenylhydantoin:ab,ti OR fenitoin:ab,ti OR difenin:ab,ti OR dihydan:ab,ti OR 'sodium diphenylhydantoinate':ab,ti OR epamin:ab,ti OR 'dipropyl acetate':ab,ti OR valproate:ab,ti OR 'valproic acid':ab,ti OR ergenyl:ab,ti OR convulsofin:ab,ti OR depakene:ab,ti OR depakine:ab,ti OR depakote:ab,ti OR vupral:ab,ti OR '2-propylpentanoic acid':ab,ti OR '2 propylpentanoic acid':ab,ti OR 'propylisopropylacetic acid':ab,ti OR divalproex:ab,ti OR phenobarbitone:ab,ti OR phenobarbital:ab,ti OR 'phenylethylbarbituric acid':ab,ti OR phenemal:ab,ti OR phenylbarbital:ab,ti OR hysteps:ab,ti OR luminal:ab,ti OR gardenal:ab,ti OR timox:ab,ti OR oxcarbazepine:ab,ti OR trileptal:ab,ti OR crisomet:ab,ti OR lamictal:ab,ti OR lamiktal:ab,ti OR labileno:ab,ti OR convalis:ab,ti OR gabapentin:ab,ti OR gabapentine:ab,ti OR neurontin:ab,ti OR topamax:ab,ti OR topiramate:ab,ti OR epitomax:ab,ti OR levetiracetam:ab,ti OR etiracetam:ab,ti OR keppra:ab,ti OR zonegran:ab,ti OR zonisamide:ab,ti OR felbamate:ab,ti OR felbamyl:ab,ti OR felbatol:ab,ti OR taloxa:ab,ti OR cerebyx:ab,ti OR prodilantin:ab,ti OR fosphenytoin:ab,ti OR sultiam:ab,ti OR ospolot:ab,ti OR pregabalin:ab,ti OR lyrica:ab,ti OR vigabatrin:ab,ti OR sabril:ab,ti OR sabrilex:ab,ti OR lacosamide:ab,ti OR vimpat:ab,ti OR ethosuximide:ab,ti OR emeside:ab,ti OR suxilep:ab,ti OR suksilep:ab,ti OR petnidan:ab,ti OR pyknolepsinum:ab,ti OR zarontin:ab,ti OR ethosuccimid:ab,ti OR ethylmethylsuccimide:ab,ti OR ethymal:ab,ti OR 'eslicarbazepine acetate':ab,ti OR aptiom:ab,ti OR zebinix:ab,ti OR stiripentol:ab,ti OR immunoglobulin*:ab,ti OR immunomodulatory:ab,ti OR immunomodulation*:ab,ti OR remacemide:ab,ti OR ryridoxine:ab,ti OR pyridoxine:ab,ti OR pyridoxol:ab,ti OR rodex:ab,ti OR cortrosyn:ab,ti OR cortosyn:ab,ti OR acth:ab,ti OR tetracosactide:ab,ti OR tetracosactrin:ab,ti OR tetracosapeptide:ab,ti OR rufinamide:ab,ti OR etigabine:ab,ti OR perampanel:ab,ti OR ezogabine:ab,ti OR retigabine:ab,ti OR harkoseride:ab,ti OR phenytoin:ab,ti OR diphenin:ab,ti OR hydantoin:ab,ti OR midazolam:ab,ti OR lorazepam:ab,ti OR clonazepam:ab,ti OR diazepam:ab,ti OR clobazam:ab,ti	
20	4-19 (OR)	1,084,337
Combined sets		
21	3 AND 20	86,925
Study types: RCT strategy based on SIGN filter (with modifications)		
22	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,419,380
Limits: Publication Type, Language, Human studies		
23	[article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim	21,651,623
24	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	25,015,270
25	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	5,978,089
26	(21 AND 22 AND 23 AND 24) NOT 25	3,744

PubMed via NLM 26 May 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	"Epilepsy"[Mesh]	139215
2	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	171533
3	1 OR 2	198057
Intervention: Drug therapy		
4	"Drug Therapy"[Mesh] OR "Epilepsy/drug therapy"[Mesh]	1163673
5	drug therapy[tiab] OR pharmacotherapy[tiab] OR pharmacologic therapy[tiab] OR pharmacologic treatment[tiab] OR drug management[tiab]	71090
Intervention: Anticonvulsants		
6	"Anticonvulsants"[Mesh] OR "Anticonvulsants" [Pharmacological Action]	137965
7	((anticonvulsants[tiab] OR anticonvulsives[tiab] OR antiepileptics[tiab] OR anti convulsants[tiab] OR anti convulsives[tiab] OR anti epileptics[tiab])) OR ((anticonvulsive[tiab] OR anticonvulsant[tiab] OR antiepileptic[tiab] OR anti convulsive*[tiab] OR anti convulsant[tiab] OR anti epileptic[tiab]) AND (drug*[tiab] OR treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR agent*[tiab] OR medication[tiab]))	86417
Intervention: Drug therapy, substances		
8	"Benzodiazepines"[Mesh] OR "eslicarbazepine acetate" [Supplementary Concept] OR "Immunoglobulins/therapeutic use"[Mesh] OR "Immunomodulation"[Mesh] OR "S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol" [Supplementary Concept] OR "Pyridoxine"[Mesh] OR "Cosyntropin"[Mesh] OR "perampanel" [Supplementary Concept] OR "rufinamide" [Supplementary Concept] OR "Propofol"[Mesh]	438071
9	(carbamazepine[tiab] OR tegretol[tiab] OR carbazepin[tiab] OR epitol[tiab] OR finlepsin[tiab] OR neurotol[tiab] OR amizepine[tiab] OR hydantol[tiab] OR antisacer[tiab] OR dilantin[tiab] OR phenytoin[tiab] OR epanutin[tiab] OR diphenylhydantoin[tiab] OR fenitoin[tiab] OR difenin[tiab] OR dihydan[tiab] OR sodium diphenylhydantoinate[tiab] OR epamin[tiab] OR dipropyl acetate[tiab] OR valproate[tiab] OR valproic acid[tiab] OR ergenyl[tiab] OR convulsofin[tiab] OR depakene[tiab] OR depakine[tiab] OR depakote[tiab] OR vupral[tiab] OR 2-propylpentanoic acid[tiab] OR 2 propylpentanoic acid[tiab] OR propylisopropylacetic acid[tiab] OR divalproex[tiab] OR phenobarbitone[tiab] OR phenobarbital[tiab] OR phenylethylbarbituric acid[tiab] OR phenemal[tiab] OR phenylbarbital[tiab] OR hysteps[tiab] OR luminal[tiab] OR gardenal[tiab] OR timox[tiab] OR oxcarbazepine[tiab] OR trileptal[tiab] OR crisomet[tiab] OR lamictal[tiab] OR lamiktal[tiab] OR labileno[tiab] OR convalis[tiab] OR gabapentin[tiab] OR gabapentine[tiab] OR neurontin[tiab] OR topamax[tiab] OR topiramate[tiab] OR epitomax[tiab] OR levetiracetam[tiab] OR etiracetam[tiab] OR keppra[tiab] OR zonegran[tiab] OR zonisamide[tiab] OR felbamate[tiab] OR felbamyl[tiab] OR felbatol[tiab] OR taloxa[tiab] OR midazolam[tiab] OR lorazepam[tiab] OR clonazepam[tiab] OR diazepam[tiab] OR clobazam[tiab] OR cerebyx[tiab] OR prodilantin[tiab] OR fosphenytoin[tiab] OR Sultiam[tiab] OR ospolot[tiab] OR Pregabalin[tiab] OR lyrica[tiab] OR Vigabatrin[tiab] OR sabril[tiab] OR sabrilex[tiab] OR Lacosamide[tiab] OR vimpat[tiab] OR ethosuximide[tiab] OR emeside[tiab] OR suxilep[tiab] OR	353371

PubMed via NLM 26 May 2016		
	suksilep[tiab] OR petnidan[tiab] OR pyknolepsinum[tiab] OR zarontin[tiab] OR ethosuccimid[tiab] OR ethylmethylsuccimide[tiab] OR ethymal[tiab] OR eslicarbazepine acetate[tiab] OR aptiom[tiab] OR zebinix[tiab] OR stiripentol[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulatory[tiab] OR immunomodulation*[tiab] OR remacemide[tiab] OR ryridoxine[tiab] OR pyridoxine[tiab] OR pyridoxol[tiab] OR rodex[tiab] OR cortrosyn[tiab] OR cortosyn[tiab] OR ACTH[tiab] OR tetracosactide[tiab] OR tetracosactrin[tiab] OR tetracosapeptide[tiab] OR rufinamide[tiab] OR etigabine[tiab] OR perampanel[tiab] OR thiopentone[tiab] OR thiopentobarbital[tiab] OR penthiobarbital[tiab] OR thiomebumal[tiab] OR nesdonal[tiab] OR pentothal[tiab] OR sodipental[tiab] OR tiobarbital[tiab] OR trapanal[tiab] OR bomathal[tiab] OR thionembutal[tiab] OR disoprofol[tiab] OR 2,6 diisopropylphenol[tiab] OR diprivan[tiab] OR propofol[tiab] OR disoprivan[tiab] OR fresofol[tiab] OR ivofol[tiab] OR recofol[tiab] OR aquafol[tiab])	
10	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	1888446
Combined sets		
11	3 AND 10	62997
Study types: randomized controlled trials (filter: based on PubMed Clinical Queries specific/narrow)		
12	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	454390
Limits: Language		
13	Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
14	11 AND 12 AND 13	1799

Cochrane Library via Wiley 28 October 2016 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA)
Population: Epilepsy
1
2
3
Intervention: Drug therapy, antiepileptic drugs
4
5
6
7
8
9
Combined sets
10

Embase via Elsevier 28 October 2016		
	Search terms	Items found
Population: Epilepsy		
1	'epilepsy'/exp/mj	138,415
2	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	153,335
3	1 OR 2	188,207
Intervention: Drug therapy, antiepileptic drugs		
4	'acetazolamide'/exp OR 'brivaracetam'/exp OR 'clobazam'/exp OR 'retigabine'/exp OR 'lamotrigine'/exp OR 'nitrazepam'/exp OR 'piracetam'/exp OR 'primidone'/exp OR 'tiagabine'/exp	58,688
5	'2-pyrrolidone-n-acetamide' OR acetadiazol OR acetazolam OR acetazolamide OR alodorm OR apoacetazolamide OR 'apo-primidone' OR avigilen OR axonyl OR brivaracetam OR briviact OR cerebroforte OR 'cerepar n' OR ciclofalina OR clobazam OR crisomet OR cuxabrain OR defiltran OR desoxyphenobarbital OR diacarb OR diamox OR dinagen OR diuramide OR dormalon OR 'dormo-puren' OR eatan OR edemox OR ezogabine OR frisium OR gabacet OR gabitril OR geram OR glauconox OR glaupax OR 'huma-zolamide' OR imadorm OR imeson OR labileno OR lamictal OR lamiktal OR lamotrigine OR liskantin OR 'memo-puren' OR misodine OR mizodin OR mogadon OR mylepsinum OR mysoline OR nitrazadon OR nitrazepam OR nitrodiazepam OR nootrop OR nootropil OR nootropyl OR normabrain OR novanox OR onfi OR piracebral OR piracetam OR piracetrop OR pirazetam OR potiga OR primaclone OR primidon OR primidone OR pyracetam OR pyramem OR radedorm OR remnos OR resimatil OR retigabine OR serenade OR sertan OR sinapsan OR somnite OR tiagabine OR urbanyl:ti,ab	61,167
6	4 OR 5	61,167
Study types: systematic reviews, RCT strategy based on SIGN filter (with modifications)		
7	([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	205,230
8	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'reviews'/exp	545,380
9	(systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab	215,874
10	7 OR 8 OR 9	601,960
11	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,513,663
Limits: language, human studies		
12	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
13	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,127,467

Embase via Elsevier 28 October 2016		
14	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference paper]/lim OR [review]/lim OR [erratum]/lim)	
Combined sets		
15	(3 AND 6 AND 10 AND 12 AND 14) NOT 13	621
16	(3 AND 6 AND 11 AND 12 AND 14) NOT 13	1425

PubMed via NLM 28 October 2016
Population: Epilepsy
1
2
3
Intervention: Drug therapy, antiepileptic drugs
4
5
6
Study types: systematic reviews (filter: PubMed systematic reviews subset), randomised controlled trials (filter: PubMed clini
7
8
Limits: language, human studies
9
10
Combined sets
11
12

Cochrane Library via Wiley 28 November 2017 (CDSR, DARE, CENTRAL, HTA) Title: Epilepsy – drug therapy		Items found
Search terms		
Population: Epilepsy		
	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2611
	convulsion* or convulsive or "tonic clonic" or "Lennox Gastaut" or "West syndrome" or hypsarrhythmia* or "Landau Kleffner" or Janz or Lafora or Dravet or MERRF or "Unverricht Lundborg" or "baltic myoclonus" or infantil next spasm*:ti,ab,kw or epileptic* or epileps* or seizure*:ti (Word variations have been searched)	5274

	1 OR 2	5938
Intervention: Drug therapy AED		
	MeSH descriptor: [Acetazolamide] explode all trees	338
	MeSH descriptor: [Nitrazepam] explode all trees	126
	MeSH descriptor: [Piracetam] explode all trees	353
	MeSH descriptor: [Primidone] explode all trees	45
	"2-Pyrrolidone-N-Acetamide" or acetadiazol or acetazolam or acetazolamide or alodorm or apoacetazolamide or "apo-primidone" or avigilen or axonyl or brivaracetam or briviact or cerebroforte or "cerepar N" or ciclofalina or clobazam or crisomet or cuxabrain or defiltran or desoxyphenobarbital or diacarb or diamox or dinagen or diuramide or dormalon or "dormo-puren" or eatan or edemox or ezogabine or frisium or gabacet or gabitril or geram or glauconox or glaupax or "huma-zolamide" or imadorm or imeson or labileno or lamictal or lamiktal or lamotrigine or liskantin or "memo-puren" or misodine or mizodin or mogadon or mylepsinum or mysoline or nitrazadon or nitrazepam or nitrodiazepam or nootrop or nootropil or nootropyl or normabraïn or novanox or onfi or piracebral or piracetam or piracetrop or pirazetam or potiga or primaclone or primidon or primidone or pyracetam or pyramem or radedorm or remnos or resimatil or retigabine or serenade or sertan or sinapsan or somnite or tiagabine or urbanyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3268
	4-8 (OR)	*3268*
Combined sets		
	3 AND 9	866 **CDSR/23** **DARE/13** **Central/806** **HTA/6**

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

:au = Author
MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
:ti = title
:ab = abstract
:kw = keyword
* = Truncation
" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier 27 November 2017 **Title: Epilepsy – drug therapy**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	'epilepsy'/exp/mj	142,458
	epileptic*:ti OR epileps*:ti OR seizure:ti OR seizures:ti OR convulsion*:ab,ti OR convulsive:ab,ti OR 'tonic clonic':ab,ti OR 'lennox gastaut':ab,ti OR 'west syndrome':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'landau kleffner':ab,ti	158,524

	OR janz:ab,ti OR lafora:ab,ti OR dravet:ab,ti OR merrf:ab,ti OR 'unverricht lundborg':ab,ti OR 'baltic myoclonus':ab,ti OR 'infantile spasm*':ab,ti	
	1 OR 2	194,255
Intervention: Drug therapy AED		
	'acetazolamide'/exp OR 'brivaracetam'/exp OR 'clobazam'/exp OR 'retigabine'/exp OR 'lamotrigine'/exp OR 'nitrazepam'/exp OR 'piracetam'/exp OR 'primidone'/exp OR 'tiagabine'/exp	60,751
	'2-pyrrolidone-n-acetamide' OR acetadiazol OR acetazolam OR acetazolamide OR alodorm OR apoacetazolamide OR 'apo-primidone' OR avigilen OR axonyl OR brivaracetam OR briviact OR cerebroforte OR 'cerepar n' OR ciclofalina OR clobazam OR crisomet OR cuxabrain OR defiltran OR desoxyphenobarbital OR diacarb OR diamox OR dinagen OR diuramide OR dormalon OR 'dormo-puren' OR eatan OR edemox OR ezogabine OR frisium OR gabacet OR gabitril OR geram OR glauconox OR glaupax OR 'huma-zolamide' OR imadorm OR imeson OR labileno OR lamictal OR lamiktal OR lamotrigine OR liskantin OR 'memo-puren' OR misodine OR mizodin OR mogadon OR mylepsinum OR mysoline OR nitrazadon OR nitrazepam OR nitrodiazepam OR nootrop OR nootropil OR nootropyl OR normabrain OR novanox OR onfi OR piracebral OR piracetam OR piracetrop OR pirazetam OR potiga OR primaclone OR primidon OR primidone OR pyracetam OR pyramem OR radedorm OR remnos OR resimatil OR retigabine OR serenade OR sertan OR sinapsan OR somnite OR tiagabine OR urbanyl:ti,ab	63,347
	4 OR 5	*63,347*
Study types: systematic reviews, RCT strategy based on SIGN filter (with modifications)		
	([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	233,623
	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'reviews'/exp	591,903
	(systematic* NEXT/3 (review* OR overview)):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 bibliographic*):ti,ab OR (systematic* NEXT/3 literature):ti,ab OR (meta-analy* or metaanaly*):ti,ab	246,923
	7 OR 8 OR 9	*655,697*
	'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR randomi?ed NEXT/1 controlled NEXT/1 trial* OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEXT/1 blind* OR placebo* NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	1,637,956
Limits: language, human studies		
	([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	
	'animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/exp)	6,341,288
	([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference paper]/lim OR [review]/lim OR [erratum]/lim)	
Combined sets		
	(3 AND 6 AND 10 AND 12 AND 14) NOT 13	638
	(3 AND 6 AND 11 AND 12 AND 14) NOT 13	1,178

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

PubMed via NLM 27 November 2017 **Title: Epilepsy – drug therapy**		**Items found**
Search terms		
Population: Epilepsy		
	"Epilepsy"[Mesh]	146144
	epileptic*[tiab] OR epileps*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsion*[tiab] OR convulsive[tiab] OR tonic clonic[tiab] OR Lennox Gastaut[tiab] OR West syndrome[tiab] OR hypsarrhythmia*[tiab] OR Landau Kleffner[tiab] OR Janz[tiab] OR Lafora[tiab] OR Dravet[tiab] OR MERRF[tiab] OR Unverricht Lundborg[tiab] OR baltic myoclonus[tiab] OR infantile spasm*[tiab]	184979
	1 OR 2	211597
Intervention: Drug therapy AED		
	"Acetazolamide"[Mesh] OR "brivaracetam" [Supplementary Concept] OR "clobazam" [Supplementary Concept] OR "ezogabine" [Supplementary Concept] OR "lamotrigine" [Supplementary Concept] OR "Nitrazepam"[Mesh] OR "Piracetam"[Mesh] OR "Primidone"[Mesh] OR "tiagabine" [Supplementary Concept]	15224
	2-Pyrrolidone-N-Acetamide[tiab] OR acetadiazol[tiab] OR acetazolam[tiab] OR acetazolamide[tiab] OR alodorm[tiab] OR apoacetazolamide[tiab] OR apo-primidone[tiab] OR avigilen[tiab] OR axonyl[tiab] OR brivaracetam[tiab] OR briviact[tiab] OR cerebroforte[tiab] OR "cerepar N" OR ciclofalina[tiab] OR clobazam[tiab] OR crisomet[tiab] OR cuxabrain[tiab] OR defiltran[tiab] OR desoxyphenobarbital[tiab] OR diacarb[tiab] OR diamox[tiab] OR dinagen[tiab] OR diuramide[tiab] OR dormalon[tiab] OR dormo-puren[tiab] OR eatan[tiab] OR edemox[tiab] OR ezogabine[tiab] OR frisium[tiab] OR gabacet[tiab] OR gabitril[tiab] OR geram[tiab] OR glauconox [tiab] OR glaupax[tiab] OR huma-zolamide[tiab] OR imadorm[tiab] OR imeson[tiab] OR labileno[tiab] OR lamictal[tiab] OR lamiktal[tiab] OR lamotrigine[tiab] OR liskantin[tiab] OR memopuren[tiab] OR misodine[tiab] OR mizodin[tiab] OR mogadon[tiab] OR mylepsinum[tiab] OR mysoline[tiab] OR nitrazadon[tiab] OR nitrazepam[tiab] OR nitrodiazepam[tiab] OR nootrop[tiab] OR nootropil[tiab] OR nootropyl[tiab] OR normabraïn[tiab] OR novanox[tiab] OR onfi[tiab] OR piracebral[tiab] OR piracetam[tiab] OR piracetrop[tiab] OR pirazetam[tiab] OR potiga[tiab] OR primaclone[tiab] OR primidon[tiab] OR primidone[tiab] OR pyracetam[tiab] OR pyramem[tiab] OR radedorm[tiab] OR remnos[tiab] OR resimatil[tiab] OR retigabine[tiab] OR serenade[tiab] OR sertan[tiab] OR sinapsan[tiab] OR somnite[tiab] OR tiagabine[tiab] OR urbanyl[tiab]	18648
	4 OR 5	*21735*
Study types: systematic reviews (filter: PubMed systematic reviews subset), randomised controlled trials (filter: PubMed clinical queries, therapy, specific/narrow) [2]		
	systematic[sb]	
	(randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	
Limits: language, human studies		
	Filters: Swedish; Norwegian; English; Danish	
	("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]	
Combined sets		
	(3 AND 6 AND 7 AND 9) NOT 10	238
	(3 AND 6 AND 8 AND 9) NOT 10	341

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy
[MAJR] = MeSH Major Topic
[TIAB] = Title or abstract
[TI] = Title
[AU] = Author
[OT]= Other term
[TW] = Text Word
Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
* = Truncation

Referenser

1. Berkovic, SF, Knowlton, RC, Leroy, RF, Schiemann, J, Falter, U. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. Neurology. 2007; 69(18):1751-60.
2. Biton, V, Montouris, GD, Ritter, F, Riviello, JJ, Reife, R, Lim, P, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. Neurology. 1999; 52(7):1330-7.
3. Biton, V, Sackellares, JC, Vuong, A, Hammer, AE, Barrett, PS, Messenheimer, JA. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. Neurology. 2005; 65(11):1737-43.
4. Biton, V, Di Memmo, J, Shukla, R, Lee, YY, Poverennova, I, Demchenko, V, et al. Adjunctive lamotrigine XR for primary generalized tonic-clonic seizures in a randomized, placebo-controlled study. Epilepsy & behavior : E&B. 2010; 19(3):352-8.
5. French, JA, Krauss, GL, Wechsler, RT, Wang, XF, DiVentura, B, Brandt, C, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. Neurology. 2015; 85(11):950-7.
6. Trevathan, E, Kerls, SP, Hammer, AE, Vuong, A, Messenheimer, JA. Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures. Pediatrics. 2006; 118(2):e371-8.

Epilepsi och intellektuell eller annan bestående funktionsnedsättning

Rad: E01
Tillstånd: Epilepsi, intellektuell eller annan bestående funktionsnedsättning, vuxna
Åtgärd: Teamomhändertagande inom habiliteringen och samverkan med övrig sjukvård

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 **2** 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda teamomhändertagande inom habiliteringen och samverkan med övrig sjukvård, till vuxna med epilepsi och intellektuell eller annan bestående funktionsnedsättning.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden kan öka förutsättningarna för en korrekt och individanpassad vård och ge ökad trygghet för patienten och dess närstående. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Av alla vuxna med epilepsi i Sverige beräknas cirka 20 procent ha en intellektuell eller annan bestående funktionsnedsättning.

Kontakt med ett multiprofessionellt habiliteringsteam med tillgång till hjälp och stöd från arbetsterapeut, fysioterapeut, kurator och psykolog är grundläggande för att minska de svårigheter som funktionsnedsättningarna medför hos denna patientgrupp. Kontinuitet i kontakten med läkare och sjuksköterska med allmänmedicinsk kompetens samt med erfarenhet av och kunskap om funktionsnedsättningar är en annan grundförutsättning. Ofta har personer med bestående funktionsnedsättning en mycket komplicerad medicinsk situation med behov av kontakt med flera specialister förutom neurolog, som lungläkare, ortoped, gastroenterolog, ögonläkare, öron-näsa-

halsläkare och psykiater. Samverkan mellan habiliteringsteam, allmänläkare och övriga specialister inom vården är nödvändig för ett korrekt och allsidigt omhändertagande. Epilepsin hos dessa personer är ofta svårbehandlad och för att adekvat epilepsivård ska kunna ges krävs neurologisk kompetens hos behandlande läkare och epilepsisjuksköterska.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För vuxna med epilepsi och en intellektuell eller annan bestående funktionsnedsättning, ger teamomhändertagande inom habiliteringen och samverkan med övrig sjukvård, jämfört med om de inte får åtgärden

- en ökad förutsättning för effektiv vård och adekvat hjälp (konsensus)
- en ökad trygghet för individen (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: För vuxna med epilepsi, med intellektuell eller annan bestående funktionsnedsättning, medför teamomhändertagande inom habiliteringen och samordning av vårdinsatser, ökad förutsättning för effektiv vård och adekvat hjälp, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,1 procent av 70 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: För vuxna med epilepsi, med intellektuell eller annan bestående funktionsnedsättning, medför teamomhändertagande inom habiliteringen och samordning av vårdinsatser, ökad trygghet för individen, jämfört med om de inte får åtgärden.

Konsensus uppnåddes eftersom 97,1 procent av 70 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-01 Ämne: NR Epilepsi Barn och ungdomar (2-18 år) med epilepsi, intellektuell och/eller annan bestående funktionsnedsättning - Teamomhändertagande inom habiliteringen (rad EE2.2)			
Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy"[Majr]	110791
2	FT	childhood epilep*[tiab] OR epilepsy in children[tiab] OR epilepsy in infancy[tiab] OR epileps*[tiab] OR epileptic seizure*[tiab]	93414
3		1. OR 2.	65564
4	MeSH	"Comorbidity"[Mesh] OR "Intellectual Disability"[Mesh] OR "Learning Disorders"[Mesh] OR "Motor Skills Disorders"[Mesh] OR "Cognition Disorders"[Mesh] OR "Mental Disorders"[Mesh:NoExp] OR "Disabled Persons"[Mesh]	434167
5	FT	intellectual disabilit*[tiab] OR developmental delay[tiab] OR mental retardation[tiab] OR cognitive impairment*[tiab] OR developmental deviation*[tiab] OR motor disabilit*[tiab] OR comorbidit*[tiab] OR language impairment[tiab]	165356
6		4. OR 5.	532990
7	MeSH	"Interdisciplinary Communication"[Mesh] OR "Interprofessional Relations"[Mesh] OR "Patient Care Team"[MeSH] OR "Delivery of Health Care, Integrated"[Mesh:NoExp]	120386
8	FT	epilepsy team*[tiab] OR crossdisciplinary team*[tiab] OR cross-disciplinary team*[tiab] OR crossprofessional team*[tiab] OR cross-professional team*[tiab] OR health care team*[tiab] OR healthcare team*[tiab] OR integrated care team*[tiab] OR integrated disease management[tiab] OR integrated management[tiab] OR inter disciplinary team*[tiab] OR interdisciplinary team*[tiab] OR interprofessional team*[tiab] OR inter-professional team*[tiab] OR multi diciplinary team*[tiab] OR multidisciplinary team*[tiab] OR multiprofessional team*[tiab] OR multi-professional team*[tiab] OR rehabilitation team*[tiab] OR team care[tiab] OR trans disciplinary[tiab] OR transdisciplinary[tiab] OR team*[ti]	44087
9		7. OR 8.	149021
10	MeSH	"Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]	3110438
11	FT	child[tiab] OR children[tiab] OR childhood[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre-school*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR toddler*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR preadolescen*[tiab] OR pre-adolescen*[tiab] OR teen[tiab] OR teenager*[tiab] OR infant*[tiab] OR infanc*[tiab] OR newborn*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]	1739681
12		10. OR 11.	3529782
13		3. AND 5. AND 9. AND 12.	52
14		13. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	41

Rad: E02
Tillstånd: Epilepsi, intellektuell eller annan bestående funktionsnedsättning, barn och ungdomar
Åtgärd: Teamomhändertagande inom habiliteringen och samverkan med övrig sjukvård

Rekommendation

Bör erbjudas	Kan erbjudas	Kan erbjudas i undantagsfall	Bör inte erbjudas	Endast i forskning och utveckling
1 **2** 3	4 5 6 7	8 9 10	Icke-göra	FoU

Hälso- och sjukvården bör erbjuda teamomhändertagande inom habiliteringen och samverkan med övrig sjukvård till barn och ungdomar med epilepsi och intellektuell eller annan bestående funktionsnedsättning.

Motivering till rekommendation

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Patientnyttan är mycket stor eftersom åtgärden kan öka förutsättningarna för en korrekt och individanpassad vård och ge ökad trygghet för patienten och dess närstående. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt men åtgärden har stöd i beprövad erfarenhet genom ett systematiskt konsensusförfarande.

Beskrivning av tillstånd och åtgärd

Epilepsi förekommer hos cirka 3 500 av de cirka 35 000 barn och ungdomar som tillhör habiliteringens målgrupp, det vill säga barn och ungdomar som har bestående neuropsykiatriska, intellektuella eller motoriska funktionsnedsättningar. Eftersom majoriteten av dessa barn och ungdomar har en hjärnskada är risken stor att epilepsin är svårbehandlad. Problematiken i denna patientgrupp är ofta mångfacetterad och epilepsin medför ofta en stor inskränkning i det dagliga livet för både barnet eller ungdomen och hens familj.

Ett habiliteringsteam ger en kombination av medicinskt och psykologiskt och pedagogiskt omhändertagande och består av en läkare som är specialist inom barnneurologi med habilitering, sjuksköterska, psykolog, specialpedagog, logoped, kurator, fysioterapeut, arbetsterapeut och vid behov en barnpsykiatriker. Teamet möts för regelbundna teamkonferenser. De identifierar familjens behov, upprättar en individuell åtgärdsplan samt följer upp och fullföljer den planerade behandlingen.

Det är viktigt att habiliteringsteamet vid behov samverkar med ett epilepsiteam på länssjukhus eller regionsjukhus för att konsultera kollegor med mer erfarenhet av epilepsi.

Hur allvarligt är tillståndet?

Tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad.

Vilken effekt har åtgärden?

För barn och ungdomar med epilepsi och en intellektuell eller annan bestående funktionsnedsättning ger teamomhändertagande inom habiliteringen, jämfört med att endast träffa de olika specialiteterna var för sig

- en ökad förutsättning för fortsatt korrekt handläggning eller behandling (konsensus)
- en ökad möjlighet för bättre individanpassad vård (konsensus)
- en ökad möjlighet att, genom den samlade bilden, förebygga och minska de svårigheter som epilepsin och funktionsnedsättningarna medför i det dagliga livet för patienten och patientens familj (konsensus).

Har åtgärden några biverkningar eller oönskade effekter?

Åtgärden innebär inga kända biverkningar eller oönskade effekter.

Vilka studier ingår i granskningen?

Studier som kan bidra till att besvara frågeställningen saknas. För information om systematiskt inhämtad beprövad erfarenhet, se *Konsensusutlåtande* nedan.

Konsensusutlåtande

Socialstyrelsen har samlat in beprövad erfarenhet av åtgärden genom att en konsensuspanel, bestående av yrkesverksamma personer med erfarenhet av åtgärden, har tagit ställning till följande påståenden:

Påstående 1: Vid epilepsi hos barn- och ungdomar med intellektuell eller annan bestående funktionsnedsättning medför teamomhändertagande inom habiliteringen en ökad förutsättning för fortsatt korrekt handläggning eller behandling, jämfört med om de endast träffar de olika specialiteterna var för sig.

Konsensus uppnåddes eftersom 90,6 procent av 85 svarande instämde i påståendet.

Påstående 2: Vid epilepsi hos barn- och ungdomar med intellektuell eller annan bestående funktionsnedsättning medför teamomhändertagande inom habiliteringen en stor möjlighet för bättre individanpassad vård, jämfört med om de endast träffar de olika specialiteterna var för sig.

Konsensus uppnåddes eftersom 95,2 procent av 84 svarande instämde i påståendet.

Påstående 3: Vid epilepsi hos barn- och ungdomar med intellektuell eller annan bestående funktionsnedsättning medför teamomhändertagande inom habiliteringen en stor effekt på möjligheten att, genom den samlade bilden, fö-

rebygga och minska de svårigheter som epilepsin och funktionsnedsättningarna medför i det dagliga livet för patienten och patientens familj, jämfört med om de endast träffar de olika specialiteterna var för sig.

Konsensus uppnåddes eftersom 94,2 procent av 86 svarande instämde i påståendet.

Hälsoekonomisk bedömning

Socialstyrelsen har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning för denna frågeställning.

Litteratursökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-01
Ämne: NR Epilepsi
Barn och ungdomar (2-18 år) med epilepsi, intellektuell och/eller annan bestående funktionsnedsättning - Teamomhändertagande inom habiliteringen (rad EE2.2)

Söknr	Termtyp	Söktermer	Antal ref.
1	MeSH	"Epilepsy"[Majr]	110791
2	FT	childhood epilep*[tiab] OR epilepsy in children[tiab] OR epilepsy in infancy[tiab] OR epileps*[tiab] OR epileptic seizure*[tiab]	93414
3		1. OR 2.	65564
4	MeSH	"Comorbidity"[Mesh] OR "Intellectual Disability"[Mesh] OR "Learning Disorders"[Mesh] OR "Motor Skills Disorders"[Mesh] OR "Cognition Disorders"[Mesh] OR "Mental Disorders"[Mesh:NoExp] OR "Disabled Persons"[Mesh]	434167
5	FT	intellectual disabilit*[tiab] OR developmental delay[tiab] OR mental retardation[tiab] OR cognitive impairment*[tiab] OR developmental deviation*[tiab] OR motor disabilit*[tiab] OR comorbidit*[tiab] OR language impairment[tiab]	165356
6		4. OR 5.	532990
7	MeSH	"Interdisciplinary Communication"[Mesh] OR "Interprofessional Relations"[Mesh] OR "Patient Care Team"[MeSH] OR "Delivery of Health Care, Integrated"[Mesh:NoExp]	120386
8	FT	epilepsy team*[tiab] OR crossdisciplinary team*[tiab] OR cross-disciplinary team*[tiab] OR crossprofessional team*[tiab] OR cross-professional team*[tiab] OR health care team*[tiab] OR healthcare team*[tiab] OR integrated care team*[tiab] OR integrated disease management[tiab] OR integrated management[tiab] OR inter disciplinary team*[tiab] OR interdisciplinary team*[tiab] OR interprofessional team*[tiab] OR interprofessional team*[tiab] OR multi diciplinary team*[tiab] OR multidisciplinary team*[tiab] OR multiprofessional team*[tiab] OR multi-professional	44087

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2016-12-01 Ämne: NR Epilepsi Barn och ungdomar (2-18 år) med epilepsi, intellektuell och/eller annan bestående funktionsnedsättning - Teamomhändertagande inom habiliteringen (rad EE2.2)			
		team*[tiab] OR rehabilitation team*[tiab] OR team care[tiab] OR trans disciplinary[tiab] OR transdisciplinary[tiab] OR team*[ti]	
9		7. OR 8.	149021
10	MeSH	"Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh]	3110438
11	FT	child[tiab] OR children[tiab] OR childhood[tiab] OR preschool*[tiab] OR pre-school*[tiab] OR boy*[tiab] OR girl*[tiab] OR toddler*[tiab] OR adolescen*[tiab] OR preadolescen*[tiab] OR pre-adolescen*[tiab] OR teen[tiab] OR teenager*[tiab] OR infant*[tiab] OR infanc*[tiab] OR newborn*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab]	1739681
12		10. OR 11.	3529782
13		3. AND 5. AND 9. AND 12.	52
14		13. AND Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	41