

Hälften är långsiktigt fria från anfall efter epilepsikirurgi

PERSONER MED LÄKEMEDELSRESISTENT EPILEPSI BÖR REMITTERAS TILL REGIONALA EPILEPSITEAM

Anna Edelvik, med dr, överläkare, neurosjukvården, Sahlgrenska universitetssjukhuset, registerhållare för Svenska epilepsikirurgiregistret
 ● anna.edelvik@vgregion.se

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

Tove Hallböök, docent, överläkare, avdelningen för pediatrik, institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, barnneurologen, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Kristina Malmgren, professor, överläkare, sektionen för klinisk neurovetenskap, institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; neurosjukvården, Sahlgrenska universitetssjukhuset; samtliga Göteborg

Trots det växande antalet läkemedel mot epilepsi blir ca en tredjedel av patienterna inte anfallsfria [1]. För en del patienter med svårbehandlad fokal epilepsi är kirurgisk behandling med resektion av ett anfallsgenererande område en potentiellt botande behandling. Andra patienter utan tydligt definierbar anfallsstart kan ha nytta av palliativ epilepsikirurgi med syfte att lindra en mycket svår anfallssituation; vanligast är kallasotomi, då man delar stora hjärnbalken. Tre randomiserade kontrollerade studier av epilepsikirurgi, två av tinningloboperationer hos vuxna och ungdomar och en av alla typer av epilepsikirurgi hos barn i alla åldrar, har visat övertygande positiva resultat efter ett till två års uppföljning [2-4]. För långtidsuppföljningar behövs dock välgjorda observationsstudier. I Sverige finns sedan 1990 Svenska epilepsikirurgiregistret, dit samtliga epilepsikirurgiska ingrepp av utförs vid de sex opererande centrumen i Sverige rapporteras. Uppföljningar görs på ett strukturerat och longitudinellt sätt, först 2 år efter operationen och sedan med 5-årsintervall. Vi har i dag upp till 20 års uppföljning som visar att epilepsikirurgi är en effektiv behandling även på lång sikt och är behäftad med låga risker för komplikationer [5, 6]. Totalt har vi data omfattande 1 455 patienter i registret. De senaste 15 åren har i genomsnitt 50 patienter opererats årligen i Sverige, och minst det dubbla antalet har utretts för epilepsikirurgi. Det föreligger stora regionala skillnader när det gäller utnyttjandet av epilepsikirurgi, och sannolikt bidrar begränsade resurser till underutnyttjande av epilepsikirurgi i Sverige. I Kanada ledde en hälsoekonomisk utredning i Ontario till att man ökade utredningsplatserna dramatiskt, och i den regionen opereras nu betydligt fler patienter än i övriga Kanada [7].

Remittering för utredning

För patienter med läkemedelsresistent epilepsi där magnetresonanstomografi (MRT) visar en fokal, avgränsad lesion som kan utgöra orsaken till epilepsin är kirurgi ofta en effektiv behandling. Även patienter utan synliga förändringar vid MRT kan komma ifråga för kirurgi, om utredningen i övrigt kan påvisa sannolik anfallsstart i ett område där en operation är möjlig att genomföra. Det är många gånger svårt för allmänneurologen att bedöma om patienten lämpar sig för epilepsikirurgi. Därför rekommenderas att alla patienter med fokal epilepsi som inte uppnår anfallsfrihet efter två prövade epilepsimedikationer remitteras till det regionala epilepsiteamet för ställningstagande till epilepsikirurgisk utredning eller andra utredningar och/eller behandlingsmetoder. Klassificering-

en av anfall hos barn kan vara svår, eftersom ett anfall med fokal start ibland kan sprida sig mycket snabbt och uppfattas som ett generaliserat anfall. Vid svårbehandlad epilepsi finns stor risk för negativ påverkan på barnets kognitiva utveckling, och i sådana fall bör remiss till regionalt barnepilepsiteam skickas tidigare. Barn under två år bör behandlas av barnneurolog som vid behov remitterar till regionala teamet.

Basal epilepsikirurgisk utredning

Den epilepsikirurgiska utredningen vilar på tre grundpelare som utgör basen för beslut om kirurgisk behandling [8]:

- Sjukhistorien går noggrant igenom och anfallssemiologin - anfallens utseende och karaktär, både subjektivt upplevda symtom och iakttagbara tecken - beskrivs så noggrant som möjligt.
- Strukturell avbildning med MRT enligt särskilt epilepsikirurgiprotokoll är nödvändig för detaljerad anatomisk kartläggning.
- Anfallsregistrering görs med video-EEG, det vill säga kontinuerlig EEG-registrering med samtidig videospelning av anfallen, ofta under reducerad medicinerings.

Utöver detta görs också en noggrann neuropsykologisk bedömning som syftar till att kartlägga patientens kognitiva profil och identifiera om eventuella kognitiva svårigheter överensstämmer med förmodat anfallsursprung. Undersökningen ger också en förut-

HUVUDBUDSKAP

- Personer med läkemedelsresistent epilepsi bör remitteras till regionala epilepsiteam för utredning och bedömning av behandlingsalternativ, bland annat epilepsikirurgi.
- Om magnetresonanstomografi visar en epileptogen lesion som är åtkomlig för kirurgi är operation ett effektivt behandlingsalternativ, och en epilepsikirurgisk utredning kan vara relativt begränsad.
- Även om magnetresonanstomografi bedöms normal kan en epilepsikirurgisk utredning vara aktuell, men är då mera omfattande.
- Små barn med läkemedelsresistent epilepsi bör tidigt remitteras till regionala epilepsiteam.
- Ungefär hälften av dem som opereras blir anfallsfria på lång sikt, med bättre resultat för dem som opererats för välavgränsade lesioner.

sättning att kunna bedöma om en operation kan förväntas ge negativa kognitiva effekter för just den patienten. Den neuropsykologiska utredningen på barn måste anpassas efter barnets utvecklingsnivå. Psykiatrisk samsjuklighet är vanlig och en sårbarhetsfaktor som man bör ta hänsyn till under utredningen. Ofta görs även en neuropsykiatrisk utredning hos barn eftersom autism och/eller ADHD är vanligt. Många barn med epilepsi har även uppmärksamhetsstörning, även om de inte uppfyller kriterier för diagnos [9]. Om denna basala utredning är samstämmig och det finns en avgränsad lesion som är kirurgiskt åtkomlig så kan patienten erbjudas operation. Noggrann preoperativ rådgivning med avseende på både risker och möjliga vinster är av särskilt stor betydelse inför en operation vars främsta mål är ökad livskvalitet genom en förbättrad anfallssituation.

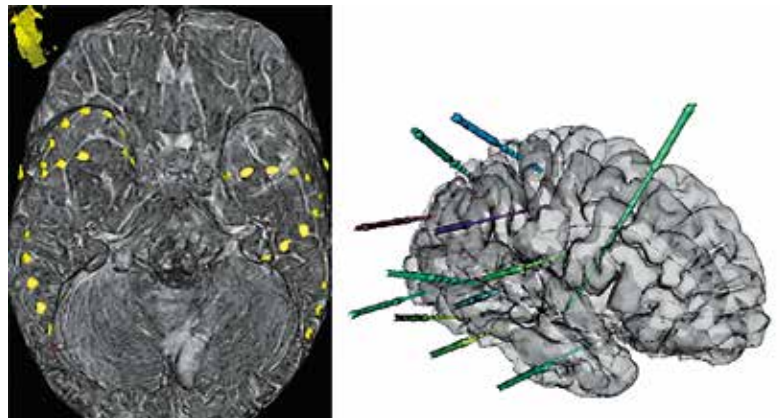
Avancerad epilepsikirurgisk utredning

I vissa fall är utredningen mer komplicerad, till exempel om det saknas strukturella avvikelser vid MRT, om avvikelser ses men är diffust utbredda eller om utredningen inte samstämmigt talar för ett avgränsat anfallsursprung. Om det ändå föreligger tillräckligt med information att basera en hypotes om anfallsursprung på är nästa steg en fördjupad utredning, dels med icke-invasiva metoder, dels med invasiva elektrofysiologiska metoder. Positronemissionstomografi (PET) med ¹⁸F-märkt glukos kan indikera cerebrala områden som varit involverade under anfall. Funktionell magnetkameraundersökning (fMRI) används ofta för lateralisering av språkfunktioner, eftersom stor hänsyn måste tas till dessa vid en operation. Andra funktionella avbildningsmetoder som kan användas både för att lokalisera ursprung och avgränsa funktionellt viktiga områden är blodflödesundersökning av hjärnan under och mellan anfall, där subtraktion av dessa samregistreras med MRT (så kallad SISCOM), nTMS (navigerad transkraniell magnetstimulering) och DTI (diffusion tensor imaging; för kartläggning av bansystem). De alltmer avancerade utredningsteknikerna möjliggör utredning och operation av allt svårare epilepsier. Vilka kompletterande undersökningar som behövs avgörs av epilepsikirurgiteamet för varje patient [10].

De icke-invasiva undersökningarna kan indikera ett sannolikt anfallsgenererande område och ligga till grund för en invasiv anfallsutredning med inopererade EEG-elektroder. Dessa kan antingen placeras under duran (subdurala elektrodremсор eller plattor) eller intracerebralt (djupelektroder). Djupelektroderna kan placeras genom öppen kirurgi eller med stereotaktisk teknik via borrhål, Figur 1.

Operationer

Vid resektiv kirurgi avlägsnas den del av hjärnan som visats vara anfallsgenererande. Ibland är ingreppet standardiserat, till exempel borttagande av främre och inre delarna av temporalloben vid atrofi och glios i hippocampus (så kallad mesial skleros), men ofta skräddarsys operationen, till exempel vid lokaliserade lesioner som utvecklingstumörer (exempelvis gangliogliom och dysembryoplastisk neuroepitelial tumör) eller fokala kortikala missbildningar. Vid svår epilepsi hos barn som har en utbredd skada i ena hemisfären, med därtill hörande hemipares, kan man utföra en så



Figur 1. Exempel på invasiv EEG-elektroderplacering: a) subdurala elektrodremсор, b) rekonstruktion för planering av stereotaktisk placering av djupelektroder.

kallad hemisfärotomi, det vill säga bortkoppling av hela den sjuka hemisfären, som då isoleras från resten av hjärnan. Hjärnans plastiska potential hos barn kan innebära att den friska hjärnhalvan redan tagit över funktioner från den sjuka och att en bortkoppling av den sjuka ger bättre förutsättningar för den friska att utvecklas, till exempel avseende språket.

Risker med epilepsikirurgi

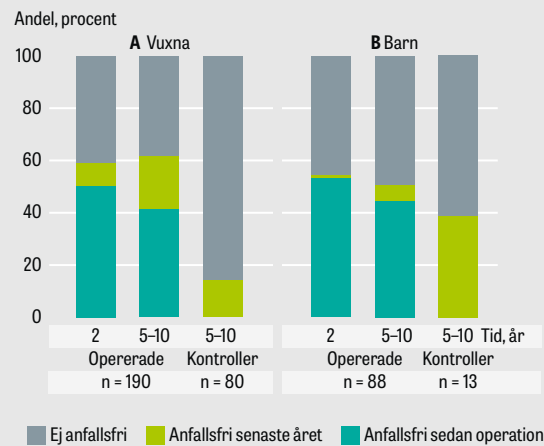
Risken för perioperativa komplikationer är relativt liten vid epilepsikirurgi. Vissa negativa effekter av kirurgin är förväntade och betraktas inte som komplikationer. Exempelvis är det förväntat att barn kan få en viss motorisk försämring efter en hemisfärotomi – dock bibehålls som regel gångförmågan. Försämring av framför allt verbalt minne är relativt vanlig vid dominant temporallobresektion (30–40 procent). Genom data från flera olika observationsserier, inklusive från Svenska epilepsikirurgiregistret, vet vi att risken för allvarliga komplikationer som leder till bestående funktionsnedsättning är låg, ca 3 procent [6]. Mortaliteten är mycket låg. Åren 1996–2010 avled ingen patient vid 865 operationer i Sverige. Till de kirurgiska komplikationerna hör infektioner och hematom som behöver utrymmas. De neurologiska komplikationerna inkluderar pareser, känselnedsättning, hemianopsi och kranialnervspåverkan.

Operationsresultat

När resultaten av en epilepsikirurgisk operation bedöms måste man beakta den preoperativa situationen och målsättningen. Operationen kan påverka många aspekter av livet, inte bara anfallssituationen. Livssituationen och förväntningarna på en operation är helt olika för en vuxen förvärvsarbetsande person, för ett barn som är i en intensiv utvecklingsfas och för en individ med intellektuell funktionsnedsättning och en invalidiserande anfallssituation.

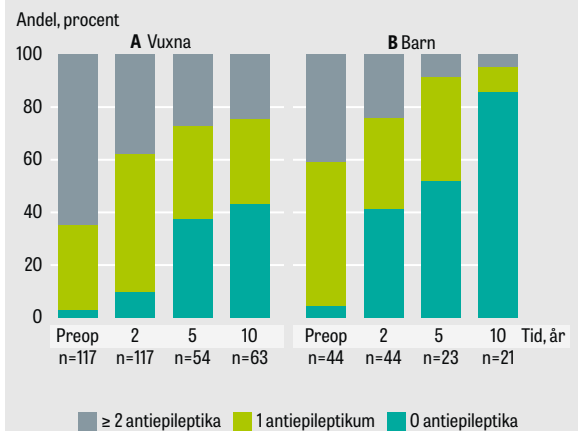
Anfallsfrihet är ofta målet med resektiv kirurgi, men resultaten är bland annat beroende av hur lång tid individen haft epilepsi (ju kortare tid, desto större chans att bli anfallsfri), orsaken till epilepsin och inte minst uppföljningslängd efter operationen. Två år efter resektiv kirurgi har ca hälften av både vuxna och barn varit anfallsfria sedan operationsdagen och ytterligare ca 10 procent har varit anfallsfria åtmins-

FIGUR 2. Anfallssituation efter epilepsikirurgi



► Anfallssituation för vuxna och barn 2 år och 5-10 år efter resektiv epilepsikirurgi, jämfört med kontrollgrupper av icke-opererade patienter 5-10 år efter epilepsikirurgisk utredning. Efter och med tillstånd av Neurology/Wolters Kluwer Health, Inc [7].

FIGUR 3. Antiepileptika hos anfallsfria före och efter kirurgi



► Användning av antiepileptika hos anfallsfria vuxna och barn före och efter epilepsikirurgi vid uppföljning efter 2, 5 och 10 år. Efter och med tillstånd av Neurology/Wolters Kluwer Health, Inc [7].

tone det senaste året, Figur 2 [7]. Med längre uppföljningstid sjunker andelen med bestående anfallsfrihet något. Många patienter kan återfå enstaka anfall för att sedan åter uppnå årtal av anfallsfrihet. Efter 10 års anfallsfrihet har ca 40 procent av de vuxna och över 80 procent av barnen slutat med epilepsimediciner, Figur 3. Patienter med välvgränsade lesioner har bäst utsikt att bli anfallsfria (70-80 procent), därnäst de med mesial skleros i temporalloben (ca 60 procent), medan anfallsutfallet ofta blir sämre om patologin endast visar glios. Många som inte blir anfallsfria får ändå en påtaglig och betydelsefull minskning av anfällen. Om man har varit helt anfallsfri i två år efter operationen är chansen stor att man fortsätter vara det, men risken för anfallsrecidiv blir aldrig noll.

I en svensk kontrollerad enkätstudie med två års uppföljning var livskvaliteten högre hos opererade anfallsfria vuxna än hos de opererade som fortfarande hade anfall och patienterna som inte kunde erbjudas operation. Samtidigt ansåg 86 procent av alla opererade att epilepsikirurgi varit av värde för dem, vilket var betydligt fler än andelen anfallsfria [11]. När samma patientgrupp följdes upp 14 år efter operationen var livskvaliteten hos hela gruppen opererade jämförbar med normalbefolkningens inom de flesta områden utom social funktion och stämningsläge [12]. Det är förstå-

ligt att vuxna som i vissa fall har haft epilepsi halva livet kan ha andra kvarstående problem även om anfällen försvinner. Depression är vanligt omedelbart efter operationen oavsett anfallsutfall, och patienterna behöver en noggrann uppföljning. Om den svårbehandlade epilepsin lett till att personen blivit arbetsförmögen är det svårt att åter komma ut på arbetsmarknaden. En annan svensk studie visar att flera aspekter av föräldrarnas livskvalitet har förbättrats två år efter att deras barn opererats [13]. Även om förhoppningen är att barnet ska få en chans att utvecklas bättre om anfällen försvinner har många barn kognitiva svårigheter, autism, ADHD eller uppmärksamhetssvårigheter som inte upphör även om anfallsituationen förbättras. Barnet och familjen kommer med andra ord att vara i fortsatt behov av olika insatser.

Tidigare remittering till regionalt epilepsiteam med möjlighet till botande epilepsikirurgi kan sannolikt leda till förbättrade icke-anfallsrelaterade utfall, som arbetsförmåga, men också social funktion och för barnen bättre möjligheter att utvecklas, med positiv effekt på skolgång, sociala aktiviteter och självständighet. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:E49R

REFERENSER

- Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78(20):1548-54.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365:911-9.
- Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, et al; Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(9):922-30.
- Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, et al. Surgery for drug-resistant epilepsy in children. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1639-47.
- Bjellvi J, Flink R, Rydenhag B, et al. Complications of epilepsy surgery in Sweden 1996-2010: a prospective, population-based study. *J Neurosurg*. 2015;122(3):519-25.
- Edelvik A, Rydenhag B, Olsson I, et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in Sweden: a national prospective and longitudinal study. *Neurology*. 2013;81(14):1244-51.
- Bowen JM, Snead OC, Chandra K, et al. Epilepsy care in Ontario: an economic analysis of increasing access to epilepsy surgery. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012;12(18):1-41.
- Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurology*. 2014;13(11):1114-26.
- Vidaurre J, Twanow JDE. Attention deficit hyperactivity disorder and associated cognitive dysfunction in pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2017;24(4):282-91.
- Ryvlin P, Rheims S. Epilepsy surgery: eligibility criteria and presurgical evaluation. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(1):91-103.
- Taft C, Sager Magnusson E, Ekstedt G, et al. Health-related quality of life, mood, and patient satisfaction after epilepsy surgery in Sweden - a prospective controlled observational study. *Epilepsia*. 2014;55(6):878-85.
- Edelvik A, Taft C, Ekstedt G, et al. Health-related quality of life and emotional well-being after epilepsy surgery: A prospective, controlled, long-term follow-up. *Epilepsia*. 2017;58(10):1706-15.
- Reilly C, Taft C, Edelvik A, et al. Health-related quality of life and emotional wellbeing improve in parents after their children have undergone epilepsy surgery - a prospective population-based study. *Epilepsy Behav*. 2017;75:196-202.

SUMMARY

50 percent of patients who had epilepsy surgery are seizure-free

About one third of patients with epilepsy do not become seizure-free despite medication. For some, resective epilepsy surgery is the treatment of choice. There are three randomized controlled trials, with positive results at a follow-up of 1-2 years: two on temporal lobe resections on adults and young people and one on all types of epilepsy surgery on children. Since 1990 all epilepsy surgery procedures in Sweden are reported to the Swedish Epilepsy Surgery Register, now with data on almost 1500 patients. Two years after surgery about 50% of adults and children are seizure-free, and another 10% have been so during the last year. After 10 seizure-free years 40% of adults and 80% of children have stopped medication. All patients with pharmaco-resistant focal epilepsy should be referred to the regional epilepsy team for evaluation and possibly epilepsy surgery. Small children should be referred to the regional pediatric team early, since the epileptic seizures may hamper their development.