

Torbjörn Tomson, docent, överläkare, neurologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm (torbjorn.tomson@ks.se)

Epilepsikirurgi – en överlägsen men underutnyttjad metod

Resultat från en evidensbaserad kanadensisk studie

■ Vissa behandlingar kan ha svårt att leva upp till tidens krav på att vara evidensbaserade. Kirurgisk behandling av epilepsi har varit ett sådant exempel. Behandlingsprincipen är etablerad sedan lång tid tillbaka och resultaten så övertygande att det har ansetts oetiskt att värdera metodikens för- och nackdelar jämfört med läkemedelsbehandling i en randomiserad klinisk prövning. En förutsättning för att en randomiserad studie skall kunna genomföras är ju att det råder en äkta osäkerhet om vilket som är det bästa av de behandlingsalternativ som värderas.

Samuel Wiebe och medarbetare har nyligen visat att det under vissa förutsättningar trots allt går att genomföra en sådan studie [1]. Forskargruppen har utnyttjat det förhållandet att man vid deras epilepsicentrum som rutin ställer epilepsikirurgikandidaterna på ett års väntelista innan man påbörjar preoperativ utredning. Motivet för denna rutin redovisas inte, men förmodligen har resursbrist varit orsaken. I studien inkluderades vuxna patienter med temporallobsepilepsi, vilka enligt vissa kriterier var lämpliga kandidater för kirurgisk behandling. Patienterna randomiserades till att antingen sätts upp på ett års väntelista eller till att inom två dygn påbörja epilepsikirurgisk utredning för att inom fyra veckor genomgå operativ behandling om utredningen visade att de var lämpade för detta. 40 patienter ingick i vardera gruppen. Under den årslånga uppföljningen efter randomiseringen optimerades den antiepileptiska läkemedelsbehandlingen för båda patientgrupperna av epilepsiexperter, vilka i sin tur hölls ovetande om vilken grupp patienterna tillhörde.

Bättre livskvalitet

Studiens primära effektmått var frihet från epileptiska anfall som påverkar medvetandet, och effekten värderades ett år efter randomiseringen. 36 av de 40 patienter som randomiserats till omedelbar utredning och operation kom också att opereras. Efter ett år var 58 procent av dessa 40 patienter fria från anfall med medvetandepåverkan jämfört med bara 8 procent i gruppen som randomiserats till väntelista och medicinsk behandling. 38 procent var helt anfallsfria i kirurgigruppen jämfört med 3 procent i kontrollgruppen. Kirurgigruppen hade också signifikant bättre livskvalitet, medan en icke-signifikant trend till större andel i fullt arbete eller i studier noterades bland de opererade. Fyra av de opererade patienterna drabbades av någon komplikation, medan en patient i kon-

SAMMANFATTAT

Hur bevisar man på ett etiskt acceptabelt sätt värdet av en etablerad behandling, såsom kirurgi vid svår epilepsi?

Wiebe och medarbetare från Kanada har nyligen genomfört en studie där kandidater till epilepsikirurgi randomiserats till omedelbar utredning och eventuell operation eller till en sedvanlig ett år lång väntetid med fortsatt läkemedelsbehandling.

Ett år efter randomiseringen var 38 procent av patienterna i operationsgruppen helt anfallsfria jämfört med 3 procent i kontrollgruppen.

Studien visar att i det korta ettårsperspektivet, och för därtill lämpade patienter med temporallobsepilepsi, är kirurgisk behandling en överlägsen metod, som dessvärre är underutnyttjad.

Svenska registerdata talar för att epilepsikirurgi fortfarande är underutnyttjad. För få patienter kommer till utredning, och det sker ofta alltför sent i sjukdomsförloppet.

trollgruppen avled i plötslig död. Studien möjliggjorde ytterligare en intressant jämförelse: depression förekom lika ofta, hos var femte patient, i gruppen randomiserad till operation som i kontrollgruppen. Tidigare har övergående depression ofta uppfattats som en biverkan av epilepsikirurgi. Denna undersökning talar för att depression snarare är relaterad till svår epilepsi än till ett operativt ingrepp.

Författarna har alltså på ett övertygande sätt visat att för denna typ av patienter, med medikamentellt refraktär temporallobsepilepsi, är kirurgisk behandling överlägsen läkemedelsbehandling, i alla fall i det korta ettårsperspektivet.

Svårt att värdera långtidseffekter

Wiebe och medarbetares studie har naturligtvis begränsningar. Viktigast är att den förhållandevis korta uppföljningen gör



MR-bild av hjärna med atrofi av hippocampus på höger sida (pil) – typisk för patienter med vissa former av temporallobsepilepsi. Patienterna är ofta svåra att behandla medikamentellt men i stället lämpliga kandidater för kirurgisk behandling.

att långtidseffekterna inte kan värderas. Detta medför att värdet av det kirurgiska ingreppet kan både överskattas och också i vissa avseenden underskattas. Patienterna i studien hade i genomsnitt haft sin epilepsi i cirka 20 år när de randomiserades. Mer än hälften uppbar då sjukpension eller var arbetslösa. Därför är det knappast rimligt att förvänta sig att en nyvunnen anfallsfrihet slår igenom i en förändrad social situation redan inom ett år. Trots detta rapporteras en signifikant bättre livskvalitet och en trend i riktning mot ökad sysselsättningsgrad bland de opererade. Det är tänkbart att denna förändring är tydligare vid en längre uppföljning.

En avgörande fråga är naturligtvis vad anfallskontroll ett år efter operation säger om epilepsiprognozen på längre sikt. I de flesta tidigare epilepsikirurgiska material har effekten på anfallsförekomst värderats två år efter ingreppet. Författarna menar – på goda grunder – att det inte är etiskt acceptabelt att uppskjuta en epilepsikirurgisk utredning längre än ett år för en kontrollgrupp och hävdar vidare att anfallskontroll ett år efter operation ganska väl avspeglar mer långsiktiga effekter.

Måttliga risker för komplikationer

En ytterligare begränsning till följd av den korta uppföljningen och det lilla materialet är att det inte går att bedöma operationens effekt på mortaliteten hos personer med epilepsi. Tidigare studier har visat att farmakologiskt terapieresistent epilepsi är ett allvarligt tillstånd med en mortalitet som är fem till åtta gånger högre än förväntat [2-5]. Den främsta dödsorsaken i denna typ av epilepsipopulation är plötslig, oväntad död [2, 6]. Mekanismerna bakom detta tillstånd är oklara, men sannolikt rör det sig ofta om anfallsprovocerade effekter på andning och hjärta. Risken för plötslig död ökar med epilepsins svårighetsgrad [7] och är allra högst hos de patienter som har så svår epilepsi att de är kandidater för epilepsikirurgi [2]. För dessa har incidensen uppskattats till närmare 1/100 personår [2].

De måttliga riskerna för komplikationer i samband med en operation bör alltså ses i ljuset av att kronisk svårbehandlad epilepsi är ett allvarligt tillstånd förenat med bland annat ökad dödlighet. Det har hävdats att framgångsrik epilepsikirurgi

minskar mortaliteten och särskilt risken för plötslig död [3, 4]. Denna uppfattning har framför allt utgått från en långtidsuppföljning av en amerikansk icke-randomiserad epilepsikirurgiserie, där inga fall av plötslig död förekom bland de patienter som blev anfallsfria efter operationen [3].

Författarna hävdar sammanfattningsvis att kirurgisk behandling av temporallobsepilepsi är kraftigt underutnyttjad i Nordamerika och att metoden hittills ofta setts som en sista utväg när allt annat misslyckats. Man menar att resultaten talar för att kirurgisk utredning bör övervägas tidigare och inte fördröjas av årtionden av läkemedelsutprovning om patienten annars ter sig lämplig för ett ingrepp.

Svenska data bekräftar resultaten

Hur relevanta är studiens resultat och författarnas slutsatser för situationen i Sverige? Epilepsikirurgi bedrivs i vårt land vid sex centra, som sinsemellan samarbetar nära, bland annat sedan 1990 i ett gemensamt nationellt register [8]. Av detta framgår att epilepsikirurgi är underutnyttjad även i vårt land. 60–80 personer opereras årligen, trots att det uppdämda behovet anses mycket stort och trots att det varje år uppskattats tillkomma cirka 150 nya lämpliga operationsfall. I Sverige liksom i den kanadensiska studien kommer patienterna sent till kirurgisk utredning. Patienter som opereras för epilepsi i Sverige har i genomsnitt också haft sin sjukdom i 20 år.

Det svenska registret visar även att operationsresultaten är väl jämförbara med Wiebe och medarbetares serie. Cirka hälften av alla patienter som opererats för temporallobsepilepsi i Sverige var i princip anfallsfria två år efter operationen [8]. En genomgång av alla epilepsioperationer i Sverige 1990–95 visar också att riskerna är små. Allvarliga komplikationer förekom vid bara 3 procent av ingreppen [9].

Mortaliteten bland de patienter som opererats för epilepsi i Sverige mellan 1990 och 1998 har följts upp nyligen [6]. 14 av 596 opererade patienter hade avlidit, varav 6 i plötslig död. Detta motsvarade en fem gånger högre dödlighet än i befolkningen i allmänhet och en incidens för plötslig död på 2,4/1 000 personer och år. Bland dessa opererade svenska patienter förefaller risken för plötslig död alltså vara lägre än bland ännu inte opererade patienter som remitterats till kirurgiutredning i andra material [2]. Ingen av de sex patienter som avled i plötslig död var anfallsfri efter operationen.

För 212 patienter hade under samma tidsperiod en epilepsikirurgisk utredning inletts, vilken av olika skäl inte utmynnat i operation. Fem av dessa patienter hade avlidit, varav fyra i plötslig död. Tre av de fyra patienterna avled under utredningsfasen innan beslut fattats om operation. Dessa svenska data bidrar till att förstärka bilden av svår epilepsi som en allvarlig sjukdom med betydande överdödlighet. Även om det inte är definitivt bevisat talar mycket för att det bästa sättet att minska överdödligheten och särskilt risken för plötslig död är att få patienten anfallsfri.

Den aktuella studien av Wiebe och medarbetare bekräftar att det i denna grupp av patienter med svår temporallobsepilepsi är mycket svårt att åstadkomma anfallsfrihet med läkemedelsbehandling. Däremot innebär en operation att utsikterna att uppnå detta mål är ganska goda, åtminstone på kort sikt. Wiebe och medarbetares undersökning, liksom andra data, talar för att det är angeläget av såväl medicinska som psykosociala skäl att inte i onödan fördröja sådan effektiv behandling.

Referenser

1. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345(5):311-8.

2. Dasheiff RM. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:216-22.
3. Sperling MR, Feldman H, Kinman J, Liporace JD, O'Connor MJ. Seizure control and mortality in epilepsy. *Ann Neurol* 1999;46:45-50.
4. Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, Engel J Jr, Visscher BR, Ary CM, et al. Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluations for epilepsy surgery. *Lancet* 1995;346:1445-9.
5. Hennessy MJ, Langan Y, Elwes RDC, Binnie CD, Polkey CE, Nashef L. A study of mortality after temporal lobe surgery. *Neurology* 1999;53:1276-83.
6. Nilsson L. Mortality in epilepsy, epidemiological studies with emphasis on sudden unexpected death and suicide [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet; 2002.
7. Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet* 1999;353:888-93.
8. Socialstyrelsen. Register för kirurgisk epilepsibehandling. URL: <http://www.sos.se/mars/kva004/kva004.htm>
9. Rydenhag B, Silander C:son H. Complications of epilepsy surgery after 654 procedures in Sweden, September 1990-1995: a multicenter study based on the Swedish national epilepsy surgery register. *Neurosurgery* 2001;49:51-7.

SUMMARY

Epilepsy surgery – a superior but underutilized method
Results of an evidence-based Canadian study

Torbjörn Tomson

Läkartidningen 2002;99:273-2

Wiebe and collaborators have conducted a clinical trial in which patients with temporal lobe epilepsy were randomly assigned to surgery or to continued treatment with antiepileptic drugs. At follow-up after one year, 38 percent of patients in the surgery group were completely seizure free compared with 3 percent among the medically treated control patients. The study demonstrates superiority of surgery in the short one-year perspective for selected patients. Swedish register data indicate that epilepsy surgery is underutilized and that patients are referred to assessment for surgery only after several years delay.

Correspondence: Torbjörn Tomson, Dept of Neurology, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden (torbjorn.tomson@ks.se)

Särtryck

Läkartidningen

Palliativ medicin är vetenskapen som den palliativa vården grundar sig på, dvs utbildningen, utvecklingen och forskningen.

I Läkartidningen har under 1999 och 2000 publicerats 15 artiklar som belyser palliativ vård från olika sidor. Dessa har samlats i ett särtryck som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 70 kronor

Palliativ medicin



Beställer härmed.....ex
av "Palliativ medicin"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker