

Behandlingen av epilepsi måste förbättras

Nya antiepileptika och utvecklad kirurgi behövs

Under de senaste åren har en rad nya antiepileptika introducerats. Förhoppningarna att dessa nya läkemedel skulle medföra drastiskt förbättrade behandlingsresultat hos tidigare terapiresistenta epilepsipatienter har inte infriats, och påståendet att behovet av epilepsikirurgi har minskat ter sig orimligt. Såväl bättre antiepileptika-behandling som en bättre utbyggd epilepsikirurgi behövs!

Epilepsi – dvs samlingsbegreppet för en rad olika tillstånd där personer drabbas av upprepade spontana epileptiska anfall – utgör en av de största neurologiska sjukdomsgrupperna. Ca 60 000 personer i Sverige, varav 10 000 barn, har aktiv epilepsi, och ca 4 000 personer nyinsjuknar årligen [1]. Den huvudsakliga behandlingen är farmakologisk, och med ett individualiserat utnyttjande av etablerade antiepileptika blir drygt 70 procent av alla patienter med nydiagnostiserad epilepsi anfallsfria, de flesta utan besvärande biverkningar [2]. Däremot ansamlas i populationen mer svårbehandlade patienter, och av de 60 000 personerna med aktiv epilepsi i Sverige beräknas åtminstone 35 000 ha minst ett anfall per år, och 6 000 personer har så svår epilepsi att de har anfall minst varje vecka [1, 3].

Följaktligen finns ett stort behov av förbättrad läkemedelsbehandling, både för de patienter som inte uppnått anfallsfrihet och för dem som hittills har kunnat hållas anfallsfria med antiepileptika endast till priset av besvärande biverkningar. För en begränsad andel av patienterna är vidare epilepsikirurgi ett gott behandlingsalternativ [4].

I den serie artiklar om epilepsi som publicerades i Läkartidningen 1996–97

Författare

KRISTINA MALMGREN

docent, överläkare, neurologiska kliniken, Sahlgrenska Universitetsjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg.

[5] och i de rekommendationer avseende behandling av epilepsi som utarbetades vid Läkemedelsverkets workshop i november 1996 [6] poängteras att ställningstagande till kirurgisk behandling av svår epilepsi bör ske tidigare än vad som hittills ofta varit fallet. I behandlingsrekommendationerna från Läkemedelsverket formuleras detta på följande sätt: »Det bör betonas att epilepsikirurgi inte skall ses som en sista utväg, utan som en effektiv och väldokumenterad behandlingsmetod i därför lämpade fall» [6].

Okontrollerad studie av nya antiepileptika

I en artikel i detta nummer av Läkartidningen ifrågasätts detta av Håkan Nilsson och Jan-Edvin Olsson mot bakgrund av resultaten av en öppen retrospektiv studie av 74 patienter med svår epilepsi som vid Vrinnevisjukhuset i Norrköping behandlats med ett eller flera nya antiepileptika under en period om två och ett halvt år. 20 procent av patienterna (N=15) uppnådde med tillägg av ett eller flera nya antiepileptika åtminstone sex månaders anfallsfrihet, vilket leder författarna till följande slutsats: »Ställningstagande till epilepsikirurgi kan inte göras förrän patienten provat flertalet nya mediciner som har indikation vid patientens epilepsiform.»

De senaste åren har en rad nya antiepileptika introducerats. En del av dem har farmakokinetiska fördelar jämfört med äldre farmaka, och man har hyst förhoppningar om att de ska visa sig ha färre biverkningar. Inget av de nya läkemedlen har dock i monoterapi visat sig ha bättre effekt än etablerade antiepileptika hos patienter med nydebuterad epilepsi [2]. Förhoppningarna att de nya läkemedlen skulle medföra drastiskt förbättrade behandlingsresultat hos tidigare terapiresistenta patienter har inte infriats. I en genomgång av tio dubbelblinda placebokontrollerade läkemedelsprövningar av nya antiepileptika som tillägg till tidigare antiepileptisk behandling, omfattande över 300 patienter, fann Walker och Sander att mindre än 2 procent av patienterna uppnådde anfallsfrihet. I ytterligare ett antal placebokontrollerade läkeme-

delsprövningar av nya antiepileptika gick det inte att utläsa hur många patienter som uppnått anfallsfrihet, då »success rate» oftast mätts som mer än 50 procents reduktion av anfallsfrekvensen och eventuell anfallsfrihet inte ens dokumenterats [7].

Kliniska studier nödvändiga för utvärdering

Även med dubbelblinda placebokontrollerade studier kan det således vara problem att i detalj bedöma behandlingseffekt, men att sådana studier är en förutsättning för att kunna utvärdera nya läkemedel kan inte nog betonas. Nilsson och Olsson drar sina slutsatser från en retrospektiv bedömning av ett litet patientmaterial som i neurologisk praxis behandlats med varierande nya antiepileptika och där uppföljningen i vissa fall inte är längre än sex månader. Det är välkänt att sådana okontrollerade observationer är förknippade med många felkällor och medför risker för snedvridning, och de kan inte utgöra underlag för behandlingsrekommendationer.

Anfallsfrihet eftersträvas i all epilepsibehandling men är inte ensamt behandlingsmål. En reduktion av anfallsfrekvensen kan vara av stor betydelse för patienten liksom minskad svårighetsgrad av anfällen och färre biverkningar av läkemedlen. Ett sätt att få en övergripande klinisk uppfattning om den av patienten upplevda sammanlagda positiva effekten är att i längre tids uppföljning se hur många av patienterna som fortsätter behandlingen. Vid tillägg av ett nytt antiepileptikum till behandlingen upplever många patienter en tids förbättring följt av återgång till tidigare anfallsituation (»regression towards the mean»), och det är därför viktigt med längre uppföljning, vilket i sig är ett problem när det gäller randomiserade studier som oftast av kostnadsskäl inte kan göras långa. Vid en klinisk utvärdering 1996 av långtidsanvändandet av två nya antiepileptika följde Walker och medarbetare upp 253 patienter med terapiresistent epilepsi som i öppna studier 1987–89 fått antingen vigabatrin (N=128) eller lamotrigin (N=125) som tilläggsbehand-

ling. Sex till åtta år senare var sammanlagt tre patienter anfallsfria med något av studiepreparaten medan 86 procent av patienterna hade slutat med vigabatrin respektive lamotrigin, sannolikt på grund av bristande effekt och/eller biverkningar [8]. Även om denna studie inte är en randomiserad långtidsuppföljning ger den information om patienternas långtidsvärdering av den kliniska nyttan av läkemedlen, och är som sådan rätt nedslående.

Epilepsikirurgi bra i utvalda fall

När det gäller kirurgisk behandling av epilepsi är detta en kvantitativt begränsad behandlingsform: ca 60–80 patienter om året opereras i Sverige, varav cirka hälften blir anfallsfria och ytterligare en fjärdedel får en så reducerad anfallsfrekvens att de får en förbättrad livskvalitet; komplikationsfrekvensen är ca 5 procent och mortaliteten under 1 procent [9, 10]. Det finns inga säkra bekräftingar av antalet patienter som skulle kunna vara aktuella för epilepsikirurgisk behandling, men behovet har skattats till ca 3 000 patienter i den svenska epilepsipopulationen med ett årligt tillskott av ca 200 patienter [11]. Såväl utrednings- som operations- och uppföljningsdata dokumenteras i Epilepsikirurgiregistret, som är ett nationellt kvalitetsregister och avrapporteras vetenskapligt [9, 10, 12]. Epilepsikirurgi etablerades som behandlingsmetod på 1940- och 50-talen, innan randomiserade prövningar var praxis, och placebo-kontrollerade sådana anses idag inte etiskt försvarbara mot bakgrund av dokumenterade resultat [4, 13]. I en av huvudgrupperna av patienter med terapiresistent epilepsi som är aktuella för epilepsikirurgi, nämligen patienter med dokumenterad unilateral anfallsstart i hippocampus, har en välgjord randomiserad dubbelblind prövning avseende resektionsutbredning utförts. Denna visade att total hippocampektomi ledde till anfallsfrihet nästan dubbelt så ofta som en mer begränsad resektion (69 respektive 38 procent helt anfallsfria patienter) utan att medföra fler biverkningar [14].

Målsättningen med resektiv epilepsikirurgi är att genom att avlägsna anfallsgenererande kortikalt område åstadkomma anfallskontroll och därigenom en förbättrad livssituation för patienten. Inte alla patienter med terapiresistent epilepsi lämpar sig för kirurgisk behandling. I en del fall står detta klart först efter en epilepsikirurgisk utredning (t ex hos patienter med partiell epilepsi av tinninglobsprång där anfallsregistrering visar bilateral anfallsstart). I andra fall är det uppenbart från aktuellt epilepsisyndrom eller andra sjukdomar att patienten inte är lämplig

för epilepsikirurgiutredning. Så t ex finns i det material som redovisas av Nilsson och Olsson flera patienter med primärt generaliserade anfall, vilka således inte har något avgränsbart anfallsursprung som kan vara aktuellt att utreda för en eventuell operation, och två patienter som är 74 respektive 78 år gamla med Alzheimers sjukdom. Många av de övriga patienterna är medelålders mentalt retarderade patienter med CP-skador som haft epilepsi större delen av sitt liv. Utan att veta fler detaljer om dessa patienter kan man rent allmänt säga att det ofta rör sig om mer utbredda hjärnskador och att kirurgisk behandling inte är aktuell.

Däremot är man idag betydligt mer aktiv med epilepsikirurgiutredning i den pediatrika patientpopulationen med utbredda hjärnskador och svår epilepsi, där omfattande resektioner av epilepsigenererande område (ibland hemisfärektomi) inte bara leder till god anfallskontroll utan också genom den plasticitet i hjärnan som finns i förskoleåldern kan ge en förbättrad möjlighet till fortsatt utveckling [4, 15].

Ovanstående är exempel på den kunskap om vilka undergrupper av patienter med svår epilepsi som bäst kan hjälpas med kirurgisk behandling som vuxit fram under de senaste decenniernas vetenskapliga dokumentation av en växande epilepsikirurgisk verksamhet [4, 9, 16, 17]. Tyvärr är det alltför många av de patienter som är bäst lämpade för kirurgisk behandling som får vänta i många år innan de remitteras för bedömning, trots terapiresistens. Vid en genomgång ur Epilepsikirurgiregistret av de patienter som opererats 1995, dvs sedan modern epilepsikirurgi varit etablerad i Sverige i 15 år, hade patienterna i genomsnitt haft sin terapiresistenta epilepsi i 15 år innan de remitterades. Under den tiden hade deras epilepsi ofta inte bara lett till medicinska och sociala, utan också till kognitiva problem.

Otillräckliga behandlingsresultat

Sammanfattningsvis är det med ett beklagande jag konstaterar att den terapeutiska situationen för patienterna med svår epilepsi inte alls är så gynnsam som Nilsson och Olsson hävdar. Vår önskan att på ett mer effektivt och mindre biverkningstyngt sätt hjälpa patienterna till anfallsfrihet eller till en för dem acceptabel anfallssituation får aldrig leda till att vi åsidosätter de vetenskapliga kraven på dokumentation av behandlingseffekter.

När randomiserade studier av nya antiepileptika visar att under 5 procent av patienterna uppnår anfallsfrihet och öppna långtidsstudier visar att mindre än 15 procent av patienterna fortsatt

med behandlingen är det uppenbart att vi har ett fortsatt stort behov av effektivare läkemedel mot epilepsi. Orimligheten i påståendet att dagens goda behandlingsresultat skulle innebära ett minskat behov av epilepsikirurgi ter sig än mer uppenbar om man beaktar att 35 000 av de 60 000 personerna i Sverige med epilepsi har haft anfall det senaste året, varav 6 000 har anfall minst varje vecka, och att sammanlagt endast 60–80 patienter per år genomgår epilepsikirurgiska ingrepp. Såväl bättre antiepileptikabehandling som en bättre utbyggd epilepsikirurgi behövs!

Referenser

1. Forsgren L. Epidemiologi vid epilepsi: Epilepsi drabbas särskilt små barn och gamla. *Läkartidningen* 1997; 94: 1899-902.
2. Tomson T. Farmakoterapi vid epilepsi: Nya medel ännu ej förstahandsval. *Läkartidningen* 1996; 93: 3557-65.
3. Forsgren L. Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. *Epilepsia* 1992; 33: 450-8.
4. Silander HC, Malmgren K, Uvebrant P. Kirurgisk behandling effektiv vid epilepsi. *Läkartidningen* 1997; 94: 2283-6.
5. Tomson T, ed. Epilepsi: Särtryck av en serie artiklar ur *Läkartidningen* 1996-1997.
6. Behandling av epilepsi – Rekommendationer. Information från Läkemedelsverket 1997; 4: 13-41.
7. Walker MC, Sander JWAS. The impact of new antiepileptic drugs on the prognosis of epilepsy: Seizure freedom should be the ultimate goal. *Neurology* 1996; 46: 912-4.
8. Walker MC, Li LM, Sander JWAS. Long term use of lamotrigine and vigabatrin in severe refractory epilepsy: audit of outcome. *BMJ* 1996; 313: 1184-5.
9. Silander H, Blom S, Malmgren K, Rosén I, Uvebrant P. Surgical treatment for epilepsy: A retrospective Swedish multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 321-30.
10. Malmgren K, Sullivan M, Ekstedt G, Kullberg G, Kumlien E. Health-related quality of life after epilepsy surgery – a Swedish multicentre study. *Epilepsia* 1997; 38: 830-8.
11. Blom S, Carlson H, Hamberger A, Malmgren K, Rosén I, Spännare B et al. Epilepsikirurgi, en översikt. Medicinska forskningsrådet. Stockholm: Medicinska forskningsrådet, 1991.
12. Medicinsk faktadatabas, MARS, Tema: Nationellt kvalitetsregister för kirurgisk behandling av epilepsi. Stockholm: Socialstyrelsen, 1994: vol 4.
13. Engel Jr J, ed. Surgical treatment of the epilepsies. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993.
14. Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: A randomized prospective study. *Neurosurgery* 1995; 37: 982-91.
15. Shields WD, Duchowny MS, Holmes GL. Surgically remediable syndromes of infancy and early childhood. In: Engel Jr J, ed. Surgical treatment of the epilepsies. 2nd ed. New York: Raven Press Ltd, 1993: 35-48.
16. Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr, ed. Surgical treatment of the epilepsies. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993: 609-21.
17. Engel Jr J. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996; 334: 647-52.