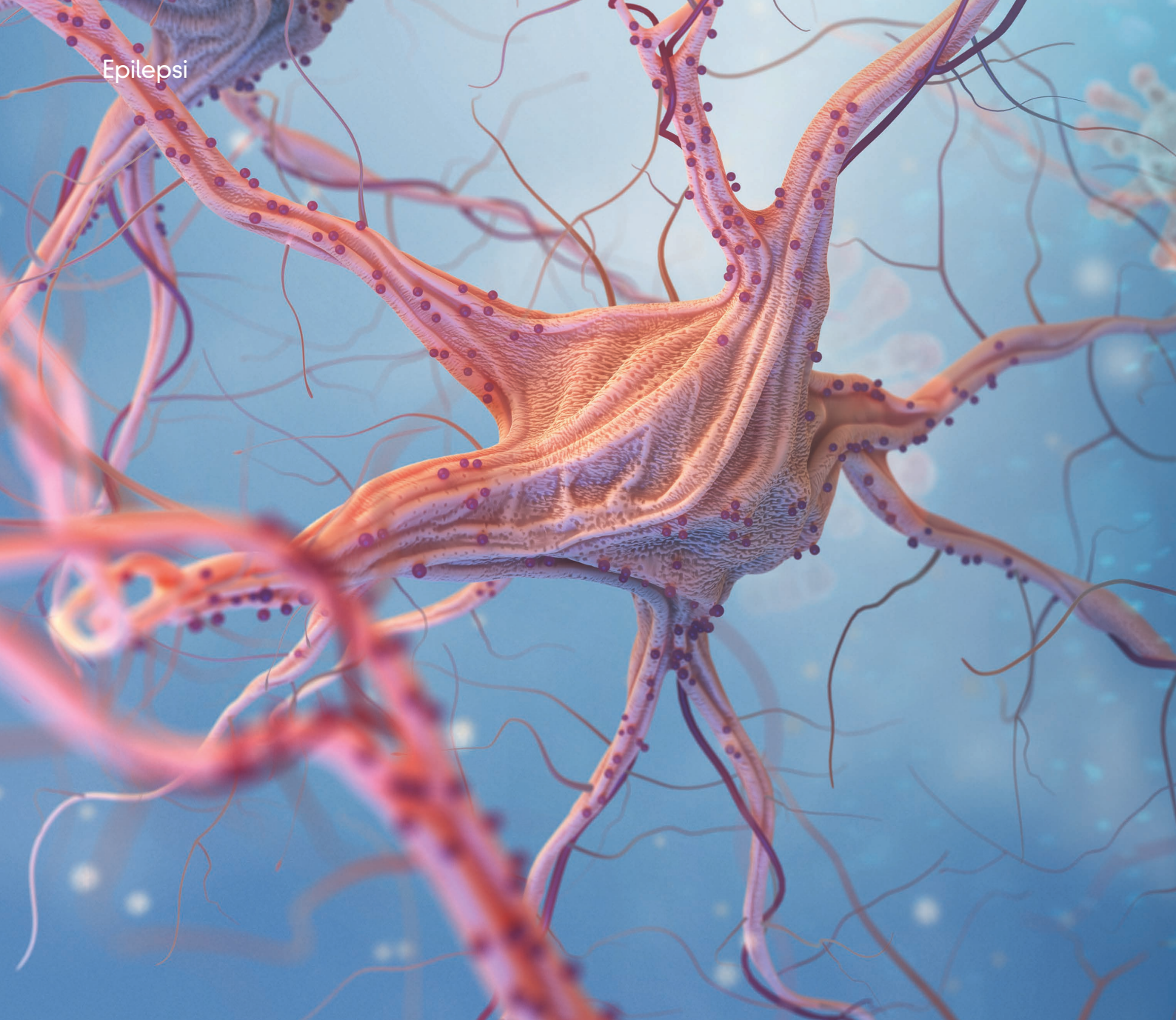




Tidigt under covid-19-pandemin rapporterades neurologiska symtom vid allvarlig infektion, däribland i ovanliga fall epileptiska anfall. I den här artikeln av **Johan Zelano**, överläkare och docent, beskrivs rapporter om epileptiska anfall vid covid-19, hur pandemin påverkat epilepsisjukvård världen över och vad man vet om risker med epilepsi vid covid-19.

Majoriteten av alla med covid-19 infektion får milda symtom i form av feber, hosta och dyspné. Vid allvarlig sjukdom verkar risken för nervsystemspåverkan dock öka. I inledande fallserier från Kina och södra Europa anges att ungefär en fjärdedel av sjukhusvårdade personer med covid-19 uppvisat neurologiska symtom, varav yrsel, huvudvärk och medvetandepåverkan var vanligast.¹ Epileptiska anfall förekom, men var relativt ovanliga – i storleksordningen en halv procent av sjukhusvårdade fall.

Samma bild framfördes vid ett symposium i april 2020 av Emilio Perucca – tidigare ordförande för epilepsiorganisationen ILAE (International League Against Epilepsy) – när han redogjorde för den italienska erfarenheten av pandemin. Epi-

leptiska anfall under covid-19 hade förekommit, men var inte påtagligt vanligt. En studie från Iran rapporterade endast fem fall av anfall hos över 6.000 personer med covid-19.²

I fallserier med allvarligare sjukdom är kliniska anfall vanligare. Oftast rör det sig om någon procent, men rapporter om mer än tio procent förekommer. Det är viktigt att betona att okontrollerade fallserier brukar ge en överskattad bild av hur vanliga företeelser är – det är sjukhus med hög förekomst som väljer att publicera sina erfarenheter och urvalet beror ofta på den kliniska bilden. Elektrografisk epileptiform aktivitet verkar vanligare än kliniska anfall. EEG-avvikelser vid svår covid-19 är relativt vanligt i litteraturen, men det är viktigt att tänka på att det rör sig om retrospek-



”*Det är viktigt att betona att okontrollerade fallserier brukar ge en över-skattad bild av hur vanliga företeelser är – det är sjuk-hus med hög förekomst som väljer att publicera sina erfarenheter och urvalet beror ofta på den kliniska bilden.*

Covid-19 och epilepsi

tiva studier vars urval är patienter där man på kliniska grunder bestämt sig för att utföra undersökningen. En systematisk översikt fann EEG-avvikelser hos 88 procent; långsam aktivitet var det absolut vanligaste fyndet medan epileptiform aktivitet sågs hos något färre än 20 procent.³

PATOFYSIOLOGI

Det finns flera olika tänkbara patofysiologiska mekanismer som kan orsaka epileptiska anfall vid covid-19. Viruset SARS-CoV-2 rapporteras ha viss neurotrop potential, men i skrivande stund verkar man inte tro att majoriteten av de neurologiska symtom som uppstår vid covid-19-infektion beror på regelrätt nervsystemsinfektion. Virus i cerebrospinalvätska, eller ens pleocyto-s, är inte nödvändigt för neurologiska symtom, utan encefalopati av metabola eller inflammatoriska orsaker och cerebrovaskulära skador verkar vara betydligt vanligare. Så kallad ”cytokinstorm” tros vara en möjlig mekanism, där inflammation med cytokiner som kan korsa blod-hjärnbarriären leder till inflammation i hjärnan.⁴ I vissa fall av covid-19 ses metabol encefalopati till följd av

svår systemisk inflammation med metabol störning och multiorgansvikt.

Cerebrovaskulära skador vid covid-19 är en allvarlig komplikation, som varierar i förekomst mellan 3–24 procent i olika studier.¹ Ett hyperkoagulationstillstånd med förhöjd d-dimer och infarkter i multipla kärlterritorier har beskrivits hos personer som fått stroke vid covid-19, men också hjärnblödning och sinustrombos. I en fallserie där man specifikt studerat personer som fick cerebrovaskulära komplikationer av covid-19 beskrivs fokala epileptiska anfall hos en av sex identifierade fall.⁴ Sammantaget finns alltså en rad olika möjliga patofysiologiska mekanismer för hjärnskada vid covid-19 och därmed rimligen underlag för såväl akutsymtomatiska anfall som epilepsi.

RISK FÖR EPILEPSI AV COVID-19

Huruvida covid-19 kan orsaka epilepsi är en intressant, men svårbesvarad, fråga. På sätt och vis är svaret ja – om covid-19 kan ge hjärnskador som stroke, vilket kan ge epilepsi – så finns förstås epileptogen potential. Men i skrivande stund

finns inga systematiska bevis för att covid-19 skulle orsaka epilepsi på annat sätt än indirekt, genom inflammatoriska eller cerebrovaskulära hjärnskador.⁴

Det finns fallrapporter om epilepsi som debuterat vid eller i nära samband med covid-19-infektion, liksom av status epilepticus utan känd epilepsi innan och under covid-19-infektion.⁵ I enstaka fall är det dock svårt att veta om just covid-19 varit orsaken till epilepsin. När en stor andel av befolkningen samtidigt har covid-19 blir tidssamband med epilepsidebut knappast bevis för orsakssamband. Nyinsjuknande i epilepsi sker hela tiden. Man vet inte vad som skulle hänt ändå – utan infektionen.

Förvärvad epilepsi uppstår i regel något fördröjt, inom ett spann av någon månad upp till två år efter att man ådragit sig en hjärnskada. Först några år efter pandemin kommer det därför vara möjligt att i större skala kartlägga om covid-19 har inneburit någon riskökning för epilepsi på befolkningsnivå. Det är inte säkert att en riskökning låter sig fångas med enkelhet; med minskade transporter och lock-downs kan riskerna för posttraumatisk och annan förvärvad epilepsi mycket väl ha minskat.

KÄND EPILEPSI OCH COVID-19

Många epilepsivårdgivare har under pandemin fått frågor om epilepsi ökar risken för covid-19 eller om infektionen är extra farlig för den som har epilepsi. ILAE har fortlöpande sammanställt information och det samlade kunskapsläget – enligt ett informationsbrev som sändes ut i november 2020 – är än så länge att de flesta former av epilepsi i sig inte verkar påverka risken att få covid-19, eller svårighetsgraden av covid-19.⁶ Omvänt ser ILAE heller inte att covid-19 skulle innebära en påtaglig risk för försämring i epilepsi – utöver det kända faktum att infektioner kan ge försämrade anfallskontroll hos vissa patienter. Frågan är dock ytterst svår att besvara. Vid varje given tidpunkt kommer en viss andel av alla personer med epilepsi att uppleva anfallsförsämring. Mellan tio och trettio procent av personer med epilepsi som svarat på enkäter i Europa eller USA under pandemin rapporterar att de fått upplevt anfallssituation. Hur stor andelen skulle varit utan pandemin är svårt att veta.

En typisk fallrapport beskriver en patient med postencefalitisk epilepsi efter herpesvirusinfektion som insjuknade i status epilepticus, vilket av författarna tolkades som symptom på covid-19. Status epilepticus kunde behandlas och patienten utvecklade vare sig lunginflammation eller syrgaskrävande covid-19-symtom.⁷ Om den mycket lindriga infektionen hade något med det långdragna anfallat att göra eller inte är svårt att veta.

Att kunskap saknas innebär dock inte att risker ska negligeras. Även om man inte funnit bevis för att epilepsi i sig ökar risken för allvarlig covid-19, så har vissa personer med epilepsi ökad risk för allvarlig covid-19 till följd av samsjuklighet – exempelvis rörelsehinder eller särskilda syndrom i vilken lungfunktionsnedsättning kan ingå.

ILAE driver via sin hemsida också en undersökning där läkare kan rapportera in om deras patienter med epilepsi försämrats av covid-19. Vid några online-seminarier har man betonat att behandlande läkare behöver tänka på att antiepi-

leptika kan interagera med läkemedel som används vid covid-19. Det finns annars ingen systematisk kunskap om att något visst antiepileptikum skulle vara att föredra vid anfall i samband med eller efter covid-19. I de fallserier som publicerats kan man se att de flesta vanliga läkemedel för behandling av akutsymtomatiska anfall eller status epilepticus verkar ha använts också vid covid-19.²

PANDEMINS PÅVERKAN PÅ EPILEPSISJUKVÅRD

Covid-19-pandemin har inneburit stora strukturella utmaningar för epilepsisjukvården i drabbade länder. Från Trieste i Italien rapporterades en stor minskning av antalet akutbesök för epileptiska anfall tidigt under pandemin. En betydligt högre andel av akutbesöken rörde första epileptiska anfall, rimligen för att personer med känd epilepsi undvikit kontakt med sjukhusen.⁸ En annan italiensk studie av mer än 400 personer med epilepsi visade att 95 procent hade fått försenade återbesök under våren 2020. Av den tredjedel som hade haft epilepsirelaterade frågeställningar var det bara omkring 70 procent som lyckats kontakta sin behandlande läkare för att få dem lösta. Arton procent rapporterade anfallsförsämring under pandemin, men såväl urval som avsaknad av kontrollgrupp gör generaliserbarheten av den observationen ganska svårbedömd. Antal epilepsiläkemedel och grad av sömnsvärigheter var de faktorer som tydligast korrelerade med anfallsförsämring.⁹ Väldigt liknande fynd rapporteras även från New York – omkring 20 procent av personer med epilepsi rapporterade anfallsförsämring under pandemin, medan 17 procent hade svårigheter i att få den epilepsisjukvård de ansåg att de behövde och nästan 10 procent hade haft svårt att få tag på epilepsiläkemedel.¹⁰

I en spansk undersökning av personer med epilepsi rapporterade omkring 10 procent anfallsförsämring under pandemin; riskfaktorer för detta var bland andra samtidig tumör, läkemedelsresistent epilepsi och psykosocial utsatthet genom inkomstförsämring.¹¹

I hela den industrialiserade världens epilepsisjukvård har det skett en enorm omställning till telemedicin. Från USA har exempelvis Cleveland Clinic rapporterat att man nu har mindre än en procent fysiska besök på sin epilepsimottagning – två tredjedelar är istället digitala möten och resten telefonbesök.¹² ILAE har på sin hemsida publicerat ett dokument med rekommendationer om vad läkare bör fokusera på när man inte kan träffa patienten fysiskt, men överlappen med vad man rimligen ska fråga vid alla besök är ganska stor och dokumentet följaktligen inte så informativt. Man bör försöka ta upp anfallssituation, social situation, läkemedel nu och tidigare, samsjuklighet, psykiskt mående, graviditetsplaner för kvinnor, samt körkort och säkerhetsaspekter.

Ett tidskriftsinlägg som en grupp italienska neurologer skrivit förordar utveckling av mer kompletta verktyg för telemedicin, vilket enligt författarna borde innefatta videokonferenssystem för besök, elektronisk anfallsdagbok med inbyggd videofunktion och påminnelse om läkemedel.¹³ En bild kan möjligen skönjas av att Italien inte varit så väl positionerat för snabb övergång till distanssjukvård – i vissa rapporter beskriver man hur patienter försökt få kontakt med behandlande läkare via olika sociala medier och privata telefoner.

Både författarna av artikeln från Cleveland Clinic och de italienska läkarna menar att distansbesök knappast är optimalt för alla patienter. Det är också svårt att vara säker på att epilepsisjukvården som ges håller sedvanlig kvalitet. I en studie från Spanien görs flera intressanta observationer. Neurologer som ingick undersökningen tyckte att övergången till telefonbesök gått bra (mindre än fem procent hade använt videobesök), men två tredjedelar menade att det var mindre sannolikt att de skulle förändra den antiepileptiska medicineringsen eller diskutera sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) när de inte träffade patienten fysiskt.¹⁴

I länder där sjukvårdssystemen överväldigats har brist på intensivvårdsresurser blivit en trång resurs, med påverkan på epilepsisjukvård. En ledare i tidskriften *Epilepsy and Behavior* listade olika åtgärder i vården av personer med status epilepticus som ansågs vara av extra stor vikt i pandemin, däribland att försöka minska belastningen på intensivvårdsresurser genom att behandla status epilepticus tidigt och försöka minimera tiden på IVA.¹⁵

SLUTSATSER

Sammanfattningsvis har covid-19-pandemin inneburit påfrestningar för personer med epilepsi och epilepsisjukvården världen över. Försämrad tillgång till sjukvård och läkemedel för epilepsi rapporteras från både Europa och USA. Övergången till distanssjukvård har fungerat olika bra, men erfarenheterna kan förhoppningsvis komma personer med epilepsi till nytta efter pandemin.

Vad gäller behandling av epilepsi vid covid-19 och vice versa finns det i dagsläget inte någon specifik kunskap som skulle förordna en annan handläggning än den man normalt skulle använda vid intensivvård, akutsymtomatiska anfall, status epilepticus eller epilepsi. Mer forskning kommer att behövas innan man säkert kan säga något om riskökning och eventuella riskfaktorer för epilepsi efter covid-19-infektion. Kunskapsläget utvecklas alltjämt och den internationella epilepsiorganisationen ILAE har organiserat en task-force om covid-19 som fortlöpande presenterar den mest aktuella informationen på sin hemsida (<https://www.ilae.org/patient-care/covid-19-and-epilepsy>).



JOHAN ZELANO
Överläkare och docent, Neurosjukvården, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
johan.zelano@vgregion.se

REFERENSER

1. Koralnik IJ and Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol* 2020; 88(1):1-11.
2. Emami A, Fadakar N, Akbari A, Lotfi M, Farazdaghi M, Javanmardi F, Rezaei T and Asadi-Pooya AA. Seizure in patients with COVID-19. *Neurol Sci* 2020; 41(11):3057-3061.
3. Antony AR and Haneef Z. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. *Seizure* 2020; 83:234-241.
4. Vohora D, Jain S, Tripathi M and Potschka H. COVID-19 and seizures: Is there a link? *Epilepsia* 2020; 61(9):1840-1853.
5. Somani S, Pati S, Gaston T, Chitlangia A and Agnihotri S (2020). De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7(7):1240-1244.
6. French JA, Brodie MJ, Caraballo R, Devinsky O, Ding D, Jehi L, Jette N, Kanner A, Modi AC, Newton CR, Patel AA, Pennell PB, Perucca E, Sander JW, Scheffer IE, Singh G, Williams E, Wilmshurst J and Cross JH. Keeping people with epilepsy safe during the COVID-19 pandemic. *Neurology* 2020; 94(23):1032-1037.
7. Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servadei S, Borghetti A and Calabresi P. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report. *Seizure* 2020; 78:109-112.
8. Cheli M, Dinoto A, Olivo S, Tomaselli M, Stokelj D, Cominotto F, Brigo F and Manganotti P. SARS-CoV-2 pandemic and epilepsy: The impact on emergency department attendances for seizures. *Seizure* 2020; 82: 23-26.
9. Assenza G, Lanzone J, Brigo F, Coppola A, Di Gennaro G, Di Lazzaro V, Ricci L, Romigi A, Tombini M and Mecarelli O. Epilepsy Care in the Time of COVID-19 Pandemic in Italy: Risk Factors for Seizure Worsening. *Front Neurol* 2020; 11:737.
10. Rosengard JL, Donato J, Ferastraoaru V, Zhao D, Molinero I, Boro A, Gursky J, Correa DJ, Galanopoulou AS, Hung C, Legatt AD, Patel P, Rubens E, Moshe SL and Haut S. Seizure control, stress, and access to care during the COVID-19 pandemic in New York City: The patient perspective. *Epilepsia* 2021; 62(1):41-50.
11. Fonseca E, Quintana M, Lallana S, Luis Restrepo J, Abaira L, Santamarina E, Seijo-Raposo I and Toledo M. Epilepsy in time of COVID-19: A survey-based study. *Acta Neurol Scand* 2020; 142(6):545-554.
12. Punia V, Nasr G, Zagorski V, Lawrence G, Fesler J, Nair D and Najm I. Evidence of a Rapid Shift in Outpatient Practice During the COVID-19 Pandemic Using Telemedicine. *Telemed J E Health* 2020; 26(10):1301-1303.
13. Brigo F, Bonavita S, Leocani L, Tedeschi G, Lavorgna L; Digital Technologies, Web and Social Media Study Group of the Italian Society of Neurology. Telemedicine and the challenge of epilepsy management at the time of COVID-19 pandemic. *Epilepsy Behav* 2020; 110:107164.
14. Conde-Blanco E, Centeno M, Tio E, Muriana D, Garcia-Penas JJ, Serrano P, Nagel AG, Serratosa J, Jimenez AP, Toledo M, Donaire A, Manzanares I, Betran O and Carreno M. Emergency implementation of telemedicine for epilepsy in Spain: Results of a survey during SARS-CoV-2 pandemic. *Epilepsy Behav* 2020; 111:107211.
15. Kinney MO, Brigo F and Kaplan PW. Optimizing status epilepticus care during the COVID-19 pandemic. *Epilepsy Behav* 2020; 109:107124.