



## American Epilepsy Society 75th Annual Meeting Chicago, *3–7 december 2021*

Efter fjolårets heldigitala konferens genomfördes det 75:e årsmötet för det amerikanska epilepsisällskapet (AES) i Chicago den 3–7 december. Viktiga teman var pandemin, kardiovaskulär samsjuklighet, artificiell intelligens och långtids-EEG. **Johan Zelano**, neurolog vid Sahlgrenska universitetssjukhuset, rapporterar här från mötet.

**Chicago välkomnade** de över 3.000 fysiska AES-deltagarna med varmt och vackert höstväder. Under mötets gång mulnade det dock betänkligt, parallellt med rapporter om allt hårdare covid-19-restriktioner i Europa. Pandemin märktes förstås även i USA, där smitt-



*Trots detta var glädjen över ett fysiskt möte påtaglig och stämningen på många sessioner uppsluppen.*



Kongresscentret McCormick Place är enligt Wikipedia Nordamerikas största kongresscenter.

skyddsåtgärderna ur ett svenskt perspektiv var långtgående. En färgmarkering på mötets namnskylt indikerade hur nära bäraren ville vara andra människor. Ansiktsmask var obligatoriskt, liksom vaccinverifiering. Trots detta var glädjen över ett fysiskt möte påtaglig

och stämningen på många sessioner uppsluppen. När Mike Sperling, chefredaktör för *Epilepsia*, presenterades passade panelens ordförande på att klaga över den berömda tidskriftens hårda krav och att hennes manuskript ideligen refuserades. Sperling höll helhjärtat

med och förklarade att samma sak nyss hade hänt honom själv, två gånger.

AES (American Epilepsy Society) är den nordamerikanska motsvarigheten till Svenska Epilepsisällskapet och som sådan medlem i International League Against Epilepsy. ILAE:s ordförande



Doktoranderna Hanna Eriksson, Samuel Håkansson och David Larsson från Sahlgrenska Akademin, Göteborgs universitet.

Helen Cross talade via länk från Storbritannien, vars karantänsregler gjort resande alltför omständligt. Hon redogjorde för ILAE:s påverkansarbete, bland annat det nya globala målet "90–80–70": 90 procent av personer med epilepsi ska veta att de har en behandlingsbar hjärnsjukdom; 80 procent ska ha tillgång till effektiva, billiga och säkra antiepileptiska läkemedel och 70 procent av dem som behandlas ska uppnå anfallskontroll.

#### COVID-PANDEMEN

Under pandemin ställde många amerikanska epilepsivårdgivare om till distanssjukvård och på några sessioner utbyttes lärdomar av detta. Från ett stort pediatrikt centrum i Michigan rapporterades om goda erfarenheter – man hade väsentligen samma proportion akuta inläggningar, planerade utredningar och terapirevisioner efter distansbesök som efter vanliga sådana. En viktig faktor var sannolikt att man redan

före pandemin arbetat med telemedicin. En annan talare beskrev situationen för ett mindre sjukhus, helt utan etablerad telemedicin före pandemin. Där hade man inte lika goda erfarenheter och pekade på bland annat administrativa svårigheter. Amerikanska försäkringar mot felbehandling och läkarlegitimationer är delstatsbaserade, så beroende på var patienten befinner sig krävs olika tillstånd. Under inledningen av pandemin gällde federala nödregler, men de var nu avskaffade och läkare därför oroliga för att råka praktisera utan tillstånd. Att få betalt för telemedicin upplevdes också krångligare än för fysiska besök. Frågan är komplex. Samtidigt som vissa sjukhus inte fått betalt, påtalades att det amerikanska justitiedepartementet uppskattar att 1,4 miljarder dollar troligen belastat de allmänna försäkringarna med missvisande eller bedrägliga räkningar för telemedicin under pandemin.

#### HELA PATIENTEN I CENTRUM

Samsjuklighet berördes på många symposier. En välbesökt specialsession handlade om lamotrigin och hjärtarytmier. I oktober 2020 uppdaterade FDA sin information om lamotrigin vad gällde risker ur ett hjärtperspektiv. Lamotrigin är både i Europa och USA ett av de mest populära valen för äldre, så oron spred sig i epilepsivärlden. ILAE satte samman en arbetsgrupp ledd av Emilio Perrucca och Jackie French, kända epilepsiläkare i Europa respektive USA.

Sessionen inleddes med att kardiologer, däribland professor Lennart Bergfeldt från Sahlgrenska akademien, berättade om arytmier. För att bedöma läkemedels proarytmiska potential studeras de först i datormodeller, därefter i odlade hjärtceller i så kallade CIPA (comprehensive in vitro pro-arrhythmic assay) och slutligen i friska försökspersoner. FDA-varningen för lamotrigin byggde på resultat från en cellmodell, men i människa har man ännu inte sett något

särskilt illavarslande. Kardiologernas budskap var ungefär att "Ja, lamotrigin kan nog ha effekter på hjärtat, men epileptiska anfall verkar ju också farligt".

Därefter presenterades fall som illustrerade svårigheterna. En patient med svår anfallssituation med levetiracetam hade fått mycket god effekt av en kombination av lamotrigin och ett annat läkemedel. Personen hade också kardiomyopati. Vad skulle man nu göra i ljuset av FDA-varningen? Som väntat hade vare sig neurolog eller kardiolog något bestämt svar.

Jackie French höll en väldigt bra föreläsning om det kliniska perspektivet och lyfte fram att lamotrigin är ett populärt läkemedel av goda skäl. I studie efter studie (till exempel SANAD) presterar det synnerligen väl. Inget läkemedelsföretag marknadsför lamotrigin särskilt aktivt, men det används ändå mycket. Det är för tidigt att anta att lamotrigin är sämre än andra läkemedel, ansåg Jackie French, och varnade för alltför brådstörtade förändringar. Även små justeringar, som krav på obligatoriskt EKG före förskrivning, skulle kunna få oväntade negativa effekter. I Hongkong gjorde man till exempel gentest obligatoriskt före förskrivning av karbamazepin för att minska risken för Stephen-Johnsons syndrom. Tyvärr blev resultatet att förskrivningen svängde till fenytoin som inte krävde testning. Risken för Stephen-Johnsons syndrom är dock densamma och incidensen av detta förblev oförändrad efter reformen.

FDA begär nu in data om alla natriumkanalblockerare, så fler varningar baserade på in vitro-data är sannolikt i antågande. Då kommer vi att veta mer om lamotrigins relativa risker. ILAE:s råd är bland annat att man ska överväga EKG hos personer över 60 år, yngre med hjärtsjukdom och fråga kardiolog i vissa situationer. EKG behöver inte tas före behandling, utan kan tas under upptrappningen. Möjligen kan EKG upprepas vid måldos, eftersom eventuella effekter på hjärtat lär vara dosberoende. De exakta råden finns att hitta på ILAE:s hemsida.

Det kardiovaskulära temat återkom på många sessioner. På en av dessa avhandlades sambandet mellan epilepsi med sen debut och efterföljande stroke. David Larsson, ST-läkare och dokto-

rand från Sahlgrenska Universitetssjukhuset (jäv: jag är huvudhandledare) presenterade svenska registerdata om den ökade risken, vilken låg i linje med vad stora amerikanska observationsstudier visat. Kardiovaskulär sjukdom, rökning och högt blodtryck i medelåldern ökar också risken för epilepsi, berättade dr Emily Johnson från Johns Hopkins Medicine på en annan session.



*En renässans för äldre tankar om chronoterapi (olika dosering vid olika tider på dygnet) kan således vara på väg, men nu med AI-styrning.*

#### AI KOMMER PÅ BRED FRONT

Artificiell intelligens (AI) och maskininlärning har trängt in i varje fält inom epileptologin. Inför en hänförd och intellektuellt nog lite frånsprungen publik talade dr Chiang från UCSF om hur AI snart kommer att kunna leda till dynamisk epilepsibehandling. Den ökade användningen av långtids-EEG, i USA också med implanterade system, har tydliggjort att såväl anfall som interiktal epileptiform aktivitet är cykliska fenomen. Problemet är att cyklerna är många, komplexa och kan sträcka sig från dagar till år. Det är därför inte lätt att använda EEG för att bedöma en patients aktuella anfallsrisk. Med något som kallades för "state-space models" kan maskininlärningstränade algoritmer nu ha kommit närmare att förutse om patienten är nära eller långt ifrån ett anfall. Dr Chiang påtalade att det egentligen är ologiskt att patienter har helt stabil läkemedelsterapi när epilepsi är en så dynamisk sjukdom. En renässans för äldre tankar om chronoterapi (olika dosering vid olika tider på dygnet) kan således vara på väg, men nu med AI-styrning. Andra områden där AI förutspåddes betydelse var att uppskatta sannolikheten för framgång vid epilepsikirurgi, ersätta timmar av mänsklig videoövervakning av möss i prekliniska experiment och bedöma risk för "sudden unexpected death in epilepsy" (SU-DEP).

På flera seminarier talade man om "svarta lådan"-problematiken. De flesta AI-projekt som presenterades byggde på maskininlärning, där algoritmer börjar med jättestora datamängder och testas fram till att göra bra förutsägelser. Hur olika parametrar viktas är mer eller mindre okänt. Frågan blir då om resultat från ett datorprogram vi inte förstår verkligen kan betros i klinisk hand-

läggning och hur myndigheterna ska kunna bedöma säkerhet. Förespråkarna menade att man nog inte ska tänka sig helt autonoma "Terminator"-liknande intelligenser, utan snarare att algoritmer kommer att bli en pusselbit i den kliniska bedömningen, precis som MR-undersökningar.

En annan återkommande diskussion var om AI ska bygga på nyinsamlade perfekta data, eller om det är bäst att använda redan befintliga administrativa data (typ ICD-koder i patientregister, obearbetad journaltext, och så vidare). Utifrån frågestunden verkar neurologer tendera att vilja det förra, medan unga datavetare och statistiker verkar helt inriktade på det senare. Statistikern George Box citerades som svar på invändningen att datorn kanske inte tänker som en neurolog, "All models are wrong, but some are useful."

#### LÄNGRE OCH LÄNGRE EEG

Även en skeptiskt lagd europé, van vid amerikanska medicinska excesser, noterade att video-EEG av ungefär tre till sex timmars duration blivit väldigt populärt. I vart och vartannat fall rekommenderades det som handläggning (förstagångsanfall, äldre med episodisk förvirring, äldre med medvetandeförlust och så vidare). Det hela klarnade när jag fick förklarat för mig att kodningen i många försäkringar ändrats och att rutin-EEG inte längre ger "rätt" ersättning. EEG verkar generellt mer i ropet



Chicagos skyline är en av världens högsta och rankas ofta bland de mest magnifika. Den står bland annat med fyra av USA:s åtta högsta byggnader.

än förr. En föreläsande neurofysiolog såg framför sig en värld där man inte alls var så selektiv med EEG-undersökning, utan gjorde det på i princip alla med möjliga neurologiska besvär. Om man har ont i bröstet tar vi ju EKG, utan att vändas över om personen tillhör en högriskgrupp för hjärtinfarkt, löd argumentet. Att EKG ger lite klarare klinisk vägledning förbigicks med tystnad. Fler och fler sjukhus bygger också ut sina möjligheter till kontinuerligt EEG på intensivvårdsavdelningar. Resursfrågan blir förstås också komplex. Vem ska

tolka alla EEG? Även här hoppades man på artificiell intelligens.

#### DEGENERATION OCH AVBILDNING

Årets AES var enormt faktaspäckat. Några blandade nedslag innefattade Mariam Galovic från Schweiz som talade om den eviga frågan huruvida epilepsi i sig kan ge neurodegeneration, eller är ett symptom på det senare. Den här gången visades fina bilder, exempelvis fall av new-onset refractory status epilepticus (NORSE) med tydlig global atrofi och fall av fokal epilepsi med kor-

tikal atrofi i just de hjärnareor som med traktografi kunde ses vara förbundna med epileptiskt fokus. Fenomenet syntes dock inte hos alla patienter i studien. I andra vägskålen finns syskonstudier som visat hippocampusatrofi även hos epilepsifria syskon till patienter med temporallobsepilepsi.

Olika metoder för att avbilda hjärnans nätverk går också framåt, särskilt intressant var ett föredrag om juvenil myoklon epilepsi (JME). Vid denna epilepsiform är det visat på olika sätt att mer svårbehandlad epilepsi har sam-



*I en enkätstudie hade 80 procent av personer med epilepsi önskat att deras epilepsivårdgivare skulle sköta deras psykiatriska behandling.*

lepsi som också innefattar de kognitiva, psykologiska och sociala konsekvenserna av anfallsbenägenheten. Motargumentet gällde tid och resurser. Det är en sak att sköta screening (i USA görs den ofta med formulär i väntrummet) och agera enligt förspecifierade åtgärdsplaner om man upptäcker suicidalitet, en annan att ge högkvalitativ psykiatrisk vård. I replikskiften framkom att det är enorma rekryteringsproblem till psykiatrin i USA, man beräknas sakna 15.000 psykiatriker redan 2025. I en enkätstudie hade 80 procent av personer med epilepsi önskat att deras epilepsivårdgivare skulle sköta deras psykiatriska behandling.

Andra föredrag gällde stigmareduktion och tillgång till vård. En ny tvist på frågan var en föreläsare som var intresserad av hur sjukvårdens egna attityder påverkar vilka insatser som görs. Hennes stora epilepsikirurgiska center hade tittat på sina egna väntetider till pediatrik epilepsikirurgi och funnit att dessa var mycket längre för personer med sämre försäkring, även om försäkringen täckte det man hade planerat att göra. Närståendes förmåga att navigera komplexa sjukvårdssystem och sjukvårdspersonalens attityder var några möjliga förklaringar som diskuterades.

#### **PATIENTFÖRENINGAR OCH GRAVIDITET**

Patientorganisationer är närvarande i hög grad på AES och viktiga finansörer av epilepsiforskning. En berömd artist berättade om hur han avslöjat att han hade epilepsi i ett stort morgon-TV-program. Fram till dess hade han känt sig helt ensam med sin epilepsi, men så fort man efter hans berättelse klippte över till reklampausen hade båda programledarna och en kameraman vänt sig till honom och berättat om epilepsi i sina familjer eller vänskretsar. Han var nu en av patientorganisationens stora affischnamn. Flera föräldrar till barn som av-

lidit i epilepsi talade också om de organisationer de startat till stöd för forskning och sjukvård.

Det nordamerikanska graviditetsregistret presenterade nya data. Det var inga stora nyheter, förutom att man för vissa nyare läkemedel nu börjar få så mycket information att man vågar säga att de inte medför jättestor risk för missbildningar (osannolikt att överstiga dubblerad risk). Det var för tidigt att dra några kliniska slutsatser, men publikationer väntas inom några år.

#### **ETT MÖTE VÄRT ETT BESÖK**

Trots pandemin var denna upplaga av AES en av de bättre på många år. Det spirar optimism i fältet, till följd av ökat fokus på epilepsi, nya läkemedel och ny teknologi. Glädjande var också den starka skandinaviska representationen. Förutom Sahlgrenska Universitetssjukhuset hölls presentationer från Astrid Lindgrens Barnsjukhus i Stockholm och Århus Universitet i Danmark, där Jakob Christensen driver framstående epidemiologisk epilepsiforskning.

Den som är intresserad av epilepsi bör efter pandemin försöka resa till AES. Det personliga deltagandet överträffar det digitala. Amerikanerna tar ifrån tårna, men optimismen och engagemanget smittar. Man vänder hem med nya kunskaper, högre ambitioner och mer energi. Värdet av det i fortbildning ska nog inte underskattas.



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

band med impulsivitet i psykologiska test. Det har inte bara med compliance att göra, utan tros avspegla mer utbredd nätverkspåverkan. Nu har man i London fått fram fina fMRI-bilder till stöd för detta.

#### **PSYKIATRI, STIGMA OCH JÄMLIK TILLGÅNG**

En intressant session i debattformat behandlade huruvida neurologer ska sköta psykiatrisk medicinering för personer med epilepsi. Förespråkaren hänvisade till den konceptuella definitionen av epi-