

European Epilepsy

— Geneva 9–13 July

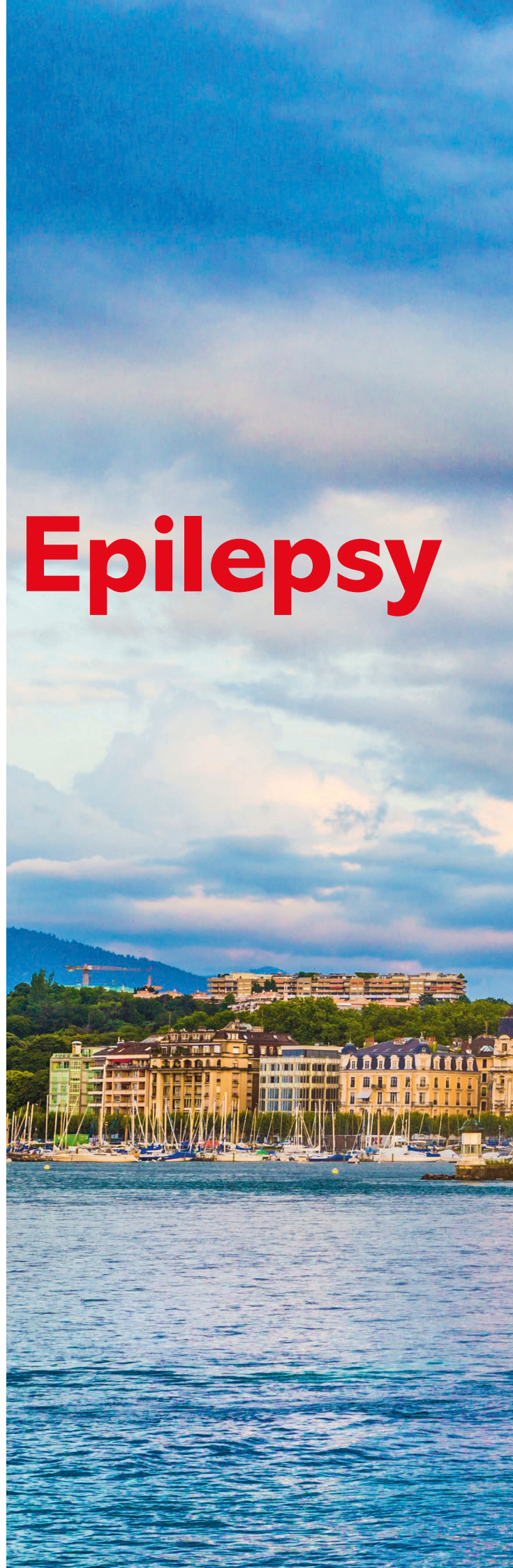
Den fjortonde Europeiska epilepsikongressen hölls den 9-13 juli i Genève, Schweiz. En rad framsteg inom epilepsikirurgi, läkemedelsutveckling och epilepsiepidemiologi presenterades. **Johan Zelano**, neurolog vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, bidrar här med en rapport.

Mitt i den svenska industrisemestern ordnades den Europeiska epilepsikongressen (EEC) i Genève, Schweiz. Mötet var en återstart efter pandemin, som lämnat spår för den uppmärksamme. Padelbanor i mässlokalerna var ett tecken, ett deltagarantal på endast omkring tvåtusen ett annat. Samtidigt strömmades föreläsningarna online, så hur många som faktiskt tog del av det ambitiösa programmet är okänt.

Det verkar som om EEC försöker närma sig de amerikanska mötenas fortbildningsroll. Det fanns i stort sett hela tiden sessioner med fokus på klinisk handläggning, om än ibland inom nischområden. Parallellt pågick forskningsinriktade sessioner. Trots semestertider fanns flera svenska föreläsare och i vimlet sågs kollegor från Skåne, Stockholm och Linköping.

LÄKEMEDEL

Det har kommit flera nya läkemedel de senaste åren och fler är på väg. Enligt professor Meir Bialer från Israel finns i alla fall femton läkemedel mellan preklinisk utveckling och fas III. Han höll också en intressant föreläsning om hur olika upptäcktsstrategier varit olika viktiga för att hitta de senaste



Congress



tillskotten: Screening i djurmodeller (cenobamat); strukturell ändring av äldre läkemedel (brivaracetam); hypotesdriven mot molekylärt mål (vigabatrin) eller ändrad användning av ett befintligt läkemedel (fenfluramine, everolimus). Professor Bialer förordade tydligt screening i djurmodeller och menade att den approachen drivit utvecklingen de senaste trettio åren. Kritiker skulle möjligen kunna invända att proportionen patienter som uppnår anfallsfrihet inte har ändrats under samma tidsperiod.



Det pågår två studier av om anti-epileptiska läkemedel kan hindra epilepsi efter stroke, en i Europa och en i Australien.

På ett seminarium om framtida epilepsibehandling diskuterade bland andra Mathias Koepp och Helen Cross från Storbritannien anti-epileptogenes. Det pågår två studier av om anti-epileptiska läkemedel kan hindra epilepsi efter stroke, en i Europa och en i Australien. Tony Marson undrade om stroke inte är en onödigt svår grupp, eftersom flera studier har haft svårigheter att rekrytera. Borde man inte istället fokusera på personer med förstagångsanfall?

EEG OCH EPIDEMIOLOGI

De stora sessionerna ger de stora dragen, men det är lika roligt att botanisera bland postrar och föredrag om enskilda studier. Fältet känns synnerligen aktivt. I Glasgow pågår försök att med automatisk EEG-analys kategorisera anfall utifrån nya klassifikation från International League Against Epilepsy (ILAE). I Berlin hade ett stort konsortium återvänt till frågan om risk för epilepsi efter akutsymtomatiska anfall. Den frågan studerades i Rochester, Minnesota, av Hesdorfer för femton år sedan, men resultaten baserades på väldigt gamla data från femtiotalet. Nu pågår alltså prospektiva validerande studier i en modern kontext. En annan grupp hade studerat bristande följsamhet till ordination; män, unga och nydiagnostiserade var riskgrupper. ST-läkare Markus Karlander från Södra Älvsborgs Sjukhus i Borås presenterade en pågående studie om epilepsi efter traumatisk hjärnskada.

SUDEP (SUDDEN UNEXPECTED DEATH IN EPILEPSY)

Anfallsdetektion och SUDEP var andra framträdande ämnen. Det är tydligt att Danmark ligger långt framme vad gäller forskning om anfallsdetektion. Särskilt har man arbetat med hjärtrytmsalgoritmer. Det finns nu ett plåster-EKG som tillsammans med en app har god träffsäkerhet för såväl tonisk-kloniska som vissa fokala anfall. Systemet är långt kommet i prövningar och verkar närma sig klinisk användning.

Målet med anfallsdetektion är att minska anfallsrelaterade risker – särskilt SUDEP, som var ett stort ämne på mötet.

Utifrån nya analyser av poolade data med hänsyn till anfallsfrekvens har man nu funnit att polyterapi inte är en oberoende riskfaktor för SUDEP. Det bästa för att sänka SUDEP-risken verkar vara att försöka minimera mängden tonisk-kloniska anfall, oavsett antal läkemedel. Annan ny kunskap var att även om postiktal respiratorisk dysfunktion tros vara den vanligaste mekanismen, kan det vid vissa epilepsier som Dravet nog förekomma kardiella orsaker kopplade till jonkanalsdysfunktion. En ny studie av SUDEP hos personer under 50 år i Danmark presenterades också. Man fann en klart ökad dödlighet (700/30.000 personer med epilepsi vs 7.000/3 miljoner kontroller). Incidensen av SUDEP (1,65 per 1.000 patientår) var något högre än vad som rapporterats i Sverige (1 per 1.000 patientår).

Vid en session om hur man ska informera om SUDEP framhölls att närstående till personer med epilepsi som dött av SUDEP önskar att de fått mer information. Det är mindre klarlagt om detsamma gäller alla personer med epilepsi och hur och när informationen ska ges, men trenden går helt klart mot mer och tidigare information. En person med epilepsi berättade om sin upplevelse. Hon hade efter sin diagnos mycket hög anfallsfrekvens (3–5 anfall per vecka) och var inte särskilt noggrann med sina läkemedel. Först när hon besökte en epilepsieexpert fick hon veta kopplingen mellan läkemedelsbehandling, anfallsfrekvens och SUDEP – vilket i sin tur skadade förtroendet för hennes tidigare neurolog. Efter informationen om SUDEP blev hon mer följsam till ordination, gick med i stödgrupper, började vara noggrannare med högriskaktiviteter och så vidare. För henne var informationen om SUDEP snarare stärkande och lugnande, eftersom hon av egenstudier på internet hade fått en överdriven uppfattning om risken. I den efterföljande paneldiskussionen framkom att många i panelen konsultationstekniskt kopplade diskussionen om SUDEP till högriskaktiviteter och bilkörning.

FINA LOKALER

De klassiska postervandringarna hade transformerats till mikrossessioner framför skärmar – en smart innovation. Ingen behöver trycka postrar och släpa dem genom Europa och man slipper hetsa genom trånga postergångar. Den pågående generationsväxlingen i epilepsifältet märktes tydligt – doktorander, unga forskare och läkare under utbildning dominerade i posterhallen. International League Against Epilepsy anpassar sig och har startat YES – Young Epilepsy Society, ett nätverk för de som börjar i fältet. Som föreläsare fick man spela in en kort reklamsnutt för Facebook, Instagram och Twitter (mitt anseende hos ILAE-personen som spelade in filmen sjönk dock när jag fick erkänna att jag saknade de tjänster som krävdes för att ta del av alstret).

EPILEPSIKIRURGI

Professor Kristina Malmgren från Göteborg berättade om långtidsuppföljningar av epilepsikirurgi hos personer med intellektuell funktionsnedsättning. Traditionellt har låg IQ setts som en riskfaktor för dåligt utfall och resultaten visade förvisso att endast 29 procent blev långsiktigt anfallsfria, jämfört med två tredjedelar av alla som opereras. Däremot var det hög andel, närmare 60–75 procent, som fick betydande

ILAE EUROPE
epilepsy congress

14th European
Epilepsy Congress
9-13 July 2022
Geneva, Switzerland

#EEC2022
ilae.org/eec2022

ILAE EUROPE
epilepsy congress

ILAE EUROPE
epilepsy congress

14th European Epilepsy Congress
9-13 July 2022 | Geneva, Switzerland



Kongresscentret Palexo
Exhibition and Congress
Center.

reduktion av anfallsfrekvens efter kirurgin. Professor Malmgren efterlyste livskvalitetsdata och diskuterade att den nuvarande synen att endast total anfallsfrihet har betydelse för livskvalitet inte är helt självklar. Oavsett så gör de nya resultaten att det blir lättare att ge korrekt information till patienter och närstående inför beslutet att acceptera erbjuden behandling.



Mekanistiskt är det fortfarande något av ett mysterium hur antikroppar är kopplade till epilepsi, även när antikroppen i sig tros orsaka hyperexcitabilitet.

En annan fascinerande föreläsning nämnde utvecklingen av *in silico*-kirurgi. I ett projekt har man försökt använda 3D-modeller av MR-bilder och olika automatiska analyser för att hitta hjärnregioner med stor sannolikhet för anfallsursprung. Nu har man tagit det ett steg längre och försöker utföra olika epilepsikirurgiska ingrepp på modellen som en "virtuell hjärna". Målet är att på sikt kunna förutse och testa ut strategier med hög sannolikhet för anfallsfrihet och låg risk för biverkningar på individnivå.

BIG DATA

En session handlade om hur man kan använda stora register för att övervaka epilepsi på befolkningsnivå. I Tyskland försöker en grupp använda receptdata för att studera compliance. Valproat verkar ha ganska låg följsamhet. I den efterföljande diskussionen övervägdes om användningen vid JME (juvenile myoclonic epilepsy), där mer och mer data visar på ökad risk för exekutiva svårigheter, eller den högre tolerabiliteten hos nyare läkemedel är den troligaste förklaringen. Cecilie Johannesson från Oslo berättade om sina studier av stora databaser av koncentrationsmätningar. Exempelvis har de kunnat studera unikt många konsekutiva prover av valproat hos JME-patienter och påvisat väldigt stor variabilitet. Patienter har troligen inte så stabila nivåer som klinikern förlids att tro av laboratorieprovsvär.

PEDIATRISKA SESSIONER

Det fanns fjorton rent pediatrikt inriktade större sessioner. Några nedslag var att det kommit nya rön om att lång epilepsiduration är en riskfaktor för att inte bli anfallsfri och få dåligt kognitivt utfall efter epilepsikirurgi. Uppdaterade rekommendationer om utredning av psykiatriska symtom vid barnepilepsi uppmärksammar att vid neuropsykiatrisk problematik är nedsatt uppmärksamhet relativt sett vanligare än hyperaktivitet hos barn med epilepsi. Risken för depression är fem–sex gånger ökad hos barn med epilepsi jämfört med andra barn, vilket är en högre riskkvot än hos vuxna.

AUTOIMMUN EPILEPSI

Förstås fanns sessioner om inflammation och epilepsi; inget epilepsimöte av rang saknar sådana i dag. Specialistcentren (Oxford och Barcelona) verkar nu kontrollera neuronala antikroppar så fort det finns minsta kliniska misstanke (till exempel temporala anfall och någon sorts kognitiv förändring). Så utbredd testning leder till specificitetsproblem och de mest meriterade föreläsarna medgav att de relativt ofta fick resultat som de inte visste vad de skulle göra med.

Mekanistiskt är det fortfarande något av ett mysterium hur antikroppar är kopplade till epilepsi, även när antikroppen i sig tros orsaka hyperexcitabilitet. En föreläsare talade om antikroppar mot GABA_A, GABA_B och LGI, vars encefaliter ofta har stormande klinisk bild. Vid GABA_A-encefalit ses epileptiska anfall hos 90 procent, minnesstörning hos 67 procent, medvetandeförlust hos 40 procent och rörelsestörning hos 30 procent. Patofysiologin verkade extremt tydlig när han visade hur möss som fick en monoklonal antikropp mot GABA_A intratekalt infunderad snabbt utvecklade anfall. För LGI och GABA_B fanns liknande experiment.

Sedan blev det dock svårare. Efter immunbehandling kan betydande titer nämligen kvarstå och ingen av experterna tyckte att nivåerna av antikroppar hade någon betydelse när det gällde att följa sjukdomsaktivitet. En deltagare i publiken frågade då försiktigt om det inte talade en smula emot teorin om den direkt anfallsframkallande effekten av antikroppar? Panelen höll med – här måste också finnas inflammation på ett sätt vi inte riktigt förstår.

Ett fascinerande fall av NMDA-receptorencefalit presenterades också som illustration av vikten av ihärdig behandling. Fallet var en ung kvinna med feber, kognitiv påverkan, epileptiskt anfall, agitation och slutligen status epilepticus. MR var normal men det fanns 250 mononukleära leukocyter i likvor och teratom. Långt innan några antikroppssvar gavs steroider och IVIG och redan första veckan bilateral ooforektomi. Rituximab följdes av plasmaferes och sedan cyklofosfamid. Efter 80 dagar skrevs patienten ut med fem anti-epileptiska läkemedel till vårdboende. Därför trappades anti-epileptiska läkemedel ut. Nu, flera år senare, lever hon oberoende av hjälp och är anfallsfri.

RNS, VNS ELLER DBS?

En mycket intressant session jämförde olika neurostimuleringsstekniker. Jukka Peltola från Tammerfors i Finland pratade om DBS, följt av Michael Sperling från Philadelphia i USA som pratade om responsiv neurostimulering (RNS), en teknik som ännu inte är godkänd i Europa. Målgruppen är patienter med läkemedelsresistent epilepsi som inte kan eller vill genomgå resektiv kirurgi. Erfarenheterna är störst för mesial temporal skleros, men även dysplasier, andra lesioner och icke-lesionella fall med någorlunda avgränsad epileptogen zon har behandlats. Teorin är en implanterad dosa analyserar EEG-signal och vid begynnande anfall levererar en kort (200 ms) puls som avbryter detsamma. I praktiken implanteras elektroderna enligt professor Sperling "i närheten", vilket kan vara i närliggande lob.

Uppföljningsdata av över tvåhundra patienter visade att mer än hälften fått halverad anfallsfrekvens och att omkring

20 procent verkar uppnått långvarig anfallsfrihet. Intressant nog verkar mekanismen inte helt följa teorin; genomsnittpatienten får tusentals stimuleringar per vecka, vida mer än preoperativ anfallsfrekvens. Biverkningar är infektioner i mjukdelar. Patienten ska helst dagligen ladda ner EEG-data till en laptop, som i sin tur skickar den till kliniken veckovis. Professor Sperling pratade engagerat om känslan av att kunna analysera månader av patientens EEG vid återbesök.

MÅNGA OLIKA AV FRAMSTEG

Andra spännande sessioner handlade om AI, psychogenic non-epileptic seizures (PNES), covid och hjärtstopp. I ett projekt använde man histologiverifierade fall av fokala kortikala dysplasier för att träna AI-algoritmer att analysera MR-bilder. I Australien har man visat att även PNES medför ökad risk för död, möjligen på grund av stor förekomst av samsjukligheter. Från Israel rapporterades ingen ökad risk för epileptiska anfall efter covidvaccination. På session om prognostisering efter hjärtstopp med hjälp av EEG berättade Erik Westhall från Lund om olika EEG-mönster och deras betydelse. Det har de senaste tio åren klarlagts att det bland personer med elektrografiska anfall efter hjärtstopp finns en liten grupp som kan ha god prognos. Den bästa behandlingsstrategin är dock oklar. Den första randomiserade studien TELSTAR publicerades just (NEJM 2022) och fann ingen effekt på överlevnad av "aggressiv" antiepileptisk behandling (inklusive barbiturater) vid status epilepticus vid koma efter hjärtstopp. Utifrån dagens kunskap om vilken grupp som kan ha god prognos kan inklusion dock ha varit för bred.

Förvärvade epilepsier var ett annat stort ämne. Epilepsi vid demens och epilepsi efter stroke är stora folkhälsopro-

blem. På sessionen om neurodegeneration och epilepsi talades entusiastiskt om hur hyperexcitabilitet driver både epilepsi och degeneration vid Alzheimers sjukdom. Vissa belägg finns förstås – vid familjär Alzheimer är epilepsi en vanlig del av fenotypen, liksom i musmodeller av sjukdomen. Problemet är bara att antiepileptiska läkemedel inte verkar bromsa kognitiv försämring, annat än möjligen hos subgruppen av personer med epilepsi (se exempelvis Vossel et al 2021, JAMA Neurology). Vad gällde behandling av epilepsi vid demens förordade föreläsaren monoterapi framför polyterapi av biverkningsskäl.

TARMFLORA I RÄTTOR

Mötet avslutades med en highlights-session. Av alla prekliniska resultat lyfte man särskilt fram en studie av hur tarmflora kan påverka absensepilepsi. I en rättmodell av absensepilepsi fann forskarna att transplantation av tarmflora från friska rättor eller ethosuximidbehandlade rättor med epilepsi minskade anfallsfrekvensen. Även tarmhistologin var ändrad vid färre anfall. Varför är ännu oklart.

EEC 2022 var ett väldigt trevligt möte, med stort fortbildningsvärde. Nästa europeiska epilepsikongress hålls i Rom 2024, men dessförinnan kan hugade besöka den internationella epilepsikongressen i Dublin i september 2023.



JOHAN ZELANO

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



Blå himmel över kongresscentret som låg nära Genève's flygplats.