

WELCOME TO
DOWNTOWN
ORLANDO
THE CITY BEAUTIFUL



American Epilepsy Society

Orlando 30 november–
5 december 2023

På det amerikanska epilepsisällskapets årsmöte avhandlades tilltagande utmaningar med genetiska testresultat och AI, men också klassisk läkemedelsbehandling och epilepsikirurgi. **Johan Zelano**, professor i Göteborg, var på plats i Florida och bidrar med denna sammanfattning.

Det amerikanska epilepsisällskapet kongress AES hölls 30 november till 5 december i Orlando, Florida. En bekant som forskar på alligatorer hade entusiastiskt berättat att urtidsmonstren finns överallt i just Orlando, så det var med viss bävan stegen styrdes mot konferenscentret. Den hundra meter långa loftgången mellan hotellet och mötet visade sig emellertid säker. På nyheterna rapporterades att man funnit pytonorms-DNA i vattensystemet, en invasiv art som onekligen ställer vildsvin en aning i skuggan. Inne på mötet fanns dock inget mer exotiskt än en övervakningsro-

bot som skred runt i sakta mak. Batteritiden föreföll något kort, men deltagarna förhöll sig lugna även under laddpauserna.

GENETIK

AES blandar preklinisk och klinisk forskning med ren fortbildning. Genetik var ett stort inslag i år och fältet präglas nu av viss tillnyktring. En föreläsare talade om ”den stora axelryckningen” som ofta möter patienter och närstående när man fått ett svårtolkat genetiskt testresultat. Laborato-



riet tar inget rådgivningsansvar och deras neurologer vet inte vad svaret betyder. Genetiken blir också alltmer komplex, det räcker inte att veta om en patient har en SCN1A-mutation, utan man måste också veta om det är gain-of-function eller loss-of-function och försöka förutse om det kommer att leda till Dravets syndrom eller någon mildare fenotyp. Det pågår flera oligonukleotidbehandlingar av olika genetiska diagnoser, främst Dravets syndrom, där exakt mutation måste vara känd som ett inklusionskriterium, vilket panelen på ett av seminarierna trodde ytterligare skulle driva efterfrågan på genetisk testning.

En patientorganisationsföreträdare berättade att hans organisation justerat sitt uppdrag, eftersom man såg stora strukturella risker för barnneurologin, delvis drivet av utvecklingen. Det finns färre än 3.000 barnneurologer i USA och när fältet splittras i allt mer genetiskt distinkta tillstånd blir det svårt att känna sig tillräcklig. Hälften av amerikanska barnneurologer rapporterar utbrändhetssymtom och patientorganisationen hade därför börjat med professionsstärkande utbildning utöver det mer traditionella närståendestödet. Man hade också gjort en intressant enkätundersökning i vilken 37 procent av närstående till barn med epilepsi av okänd orsak trodde att ett gentest skulle vara av kliniskt värde, vilket endast 10 procent av läkarna trodde. Intressant var också att närstående hade betydligt högre krav på genterapi än vad man hade på ett läkemedel, man förväntade sig inte bara anfallsfrihet utan även bättre motoriska färdigheter, kognitiv utveckling, och så vidare. Förväntningarna på större nytta är helt rimliga, menade föreläsaren, eftersom riskerna med behandlingarna nog är större, men mer förklarande dialog behövs. På samma seminarium berättade en



Juldekorationer hör till AES. Här på Orlandos gator.

Hälften av amerikanska barnneurologer rapporterar utbrändhetssymtom och patientorganisationen hade därför börjat med professionsstärkande utbildning utöver det mer traditionella närståendestödet.

mamma till två barn med olika genetiska epilepsier om hur hon upplevt det att gå igenom gentestning och en föreläsare från Toronto berättade om hur man börjat standardisera kommunikationen om vilken genetisk testning som gjorts under transition från barn- till vuxensjukvården.

Genetiken stöter man på överallt på AES numera, på flera sessioner diskuterades de stora konsortiestudierna som kommit de senaste åren (Epi-25). Nyligen har man rapporterat att individer med monogena epilepsier också har hög polygen riskpoäng, det vill säga inte ens monogena epilepsier är säkert monogena. Man har också alltmer börjat studera copy number-varianter som är associerade med epilepsi. Andra genetikföredrag gällde fokala dysplasier eller hypothalamiska hamartom, där det oftast rör det sig om somatiska nymutationer, som alltså bara ses i vävnaden och inte i blod-DNA.

FRONTAL- OCH TEMPORALLOBSEPILEPSI

Utöver genetik fanns det många sessioner om olika epilepsier kategoriserade utifrån lokalisering. På sessionen om frontallobsepilepsi visades en stor fallserie där semiologin var katonisk, med medvetandepåverkan och avsaknad av postiktalitet. Föreläsaren angav stress som en viktig utlösande faktor. Artikeln om figure-4-sign (Kotaga, 2020) från Cleveland Clinic om det lateraliserande värdet av den utsträckt armen (kontralateral till anfallsursprunget) har nu kompletterats med ytterligare anatomiska insikter sprungna ur bättre MR och SEEG. Ett exempel är att graden av medvetandepåverkan ökar ju längre anteriort den symtomgivande zonen ligger. Rena beteendebrott blir då semiologiskt mer vanliga, medan anfall nära centralfäran ger mer motoriska symtom.

En annan session behandlade temporallobsepilepsi genom livet. Det diskuterades huruvida man ska operera anfallsfria barn, med målet att minska biverkningar av läkemedel och att förebygga senare försämring eftersom anfällen ibland återkommer. Någon konsensus finns inte. I vuxen ålder diskuterades den ofta olösta etiologin. Virusinfektioner, trauma eller andra utlösande faktorer finns statistiskt på gruppnivå, men varför vissa patienter och inte andra har ett progressivt förlopp med gradvis volymförlust av temporala strukturer är oklart. Tyvärr diskuterades ämnet ur ett väldigt amerikanskt och kirurgiskt perspektiv; flera europeiska artiklar om möjliga infektioner och immunmedierade etiologier förbigicks. Slutligen pratade man om den åldrade hjärnan och att sen temporallobsepilepsi kan indikera Alzheimers sjukdom. Det finns flera studier som visar ungefär samtidig debut av epi-



lepsi och demens och patienter med Alzheimers sjukdom som har epilepsi har en mer typisk biokemisk alzheimerprofil i sina likvornmarkörer. Bland personer med ett första anfall efter 55 års ålder var det 35 procent som testade som vid mild kognitiv nedsättning. Däremot är steget ganska långt till att koppla just temporallobsepilepsi till Alzheimers sjukdom, så frågan lär fortsätta att diskuteras.

ÄLDRE

Ett annat tydligt tema var äldre och relaterade komorbiditeter. På symposiet om vaskulär sjukdom och epilepsi fokuserade man i år på akutsymtomatiska anfall, där man på nytt återvänt till frågan om primär- eller sekundärprofylax är motiverad. Författare till PEACH-studien berättade om hur man använt levetiracetam som primärprofylax vid intracerebralt hematoma. Man fick ett förväntat resultat: Under behandling är det mindre risk för elektrografiska anfall. Man hade problem med rekrytering av de vanliga skälen, det vill säga logistik och svårt sjuka patienter, och lyckades ta in 50 personer i studien, vilket gjorde det svårt att säga något definitivt. Intressant var kanske att prevalensen av subkliniska anfall var hög, närmare 45 procent, men, så studerade man också personer med ganska stor stroke och gjorde långa video-EEG-registreringar. Ett stort anslag hade precis beviljats för PEACH2, med målet att rekrytera 600 patienter. Ett optimistiskt mål, onekligen.

Budskapet kontrasterade mot det i det efterföljande anfö-

randet, där talaren beskrev sina kliniska erfarenheter av patienter som stått kvar på anfallsprofylax i närmare tio år efter en stroke och vid utsättning mått mycket bättre. Hon påminde åhörarna om att tydligt dokumentera om ett läkemedel är tänkt endast för korttidsbehandling och arbetade nu med olika avancerade statistiska modeller för att försöka förstå vilka patienter som trots allt kan gynnas av primärprofylax ur ett livskvalitetsperspektiv. I framtiden kan det bli aktuellt med behandling redan efter ett akutsymtomatiskt anfall, men nackdelarna med generell behandling i dag tedde sig för stora enligt henne.

Äldre diskuterades även på farmakologisymposier, då främst vad gällde sårbarhet för läkemedelsbiverkningar. Ett fall av valproatencefalopati som maskerats av samtidig fenytinbehandling presenterades. Båda läkemedlens starka proteinbindning gav skenbart normala totalkoncentrationer. Patienten var rullstolsbunden och på väg till vårdhem när den kliniska farmakologen (förstås) kom på att mäta koncentrationen av obundet valproat. När doserna sänktes började patienten pigga till och gå igen. Man presenterade också läkemedelsgenomgångar från Minnesota och Wisconsin där epilepsiläkemedel, antidepressiva och antipsykotiska var vanliga samtidigt behandlingar på äldreboenden.

SKA SPIKES BEHANDLAS?


Sedan berömda screeningar av flygplansbesättningar vet man att epileptiforma urladdningar (spikes) kan ses hos nästan en

procent av vuxna och något fler barn utan epilepsi. På ett symposium fick spikes inta huvudrollen och det diskuterades vilka associationer som finns med andra störningar av hjärnans funktion. Att bara avfärda spikes utan anfall är nog en överförenkling, menade moderatorerna och pekade på att hos barn är spikes vanligare vid neuropsykiatriska problem och hos vuxna är de vanligare vid annan neurologisk sjukdom. Sessionen var ambitiöst upplagd och de efterföljande föredragen spände över barn och vuxna med och utan epilepsi. Publikerna medverkade genom handuppräckning. Det var intressant att se hur barnneurologerna helt naturligt delade upp patienter i de med normal respektive påverkad utveckling och att man var beredd att tillmäta spikes olika betydelse i de olika fallen. Frågan är om vuxenneurologer borde fundera mer på spikes hos vuxna med kognitiva problem? Det växer på det temat fram en litteratur kring epilepsi och Alzheimers sjukdom, där man i musmodeller visat att vissa beteenden i minnestester förbättras av epilepsiläkemedel. Hos människa med Alzheimers sjukdom finns hög förekomst av spikes, framför allt temporalt (40–50 procent vid 24-timmars EEG) och ett kognitivt mer aggressivt förlopp hos personer med Alzheimers sjukdom som har epileptiform aktivitet. Det finns också en studie av levetiracetambehandling i lågdos där vissa sekundära utfall påverkades positivt. Även om handuppräckningen till slut visade att en majoritet fortfarande inte tyckte att spikes i sig motiverade behandling med epilepsiläkemedel blev ändå konklusionen att vi i framtiden mycket väl kan komma att hitta grupper där behandling är motiverad. Bland svårigheterna är att man inte vet om spikes är patofysiologiskt inblandade och att det kan vara skillnad på fokala och generaliserade epilepsier.

Neurofysiologi hade en framträdande roll även i en session i debattformat om huruvida man ska behandla icke-konvulsiva anfall baserat på EEG. Emot talade biverkningar, för talade sekundära hjärnskador till följd av ökade metabola krav. FDG-PET har visat att glukosförbrukningen är högre i områden med periodiska urladdningar, men en lurighet är dock att dessa är svårbehandlade och att anestesi också kan vara dåligt för hjärnan. Trendbegreppet verkade vara "ictal-interictal injury continuum". Minimalt invasiva kirurgiska tekniker var förstas också ett stort ämne på mötet. Laserablation för olika sorters lesioner såg jag på flera föredrag, däribland flera fall med periventrikulära nodulära heterotopier, men också kortikala dysplasier, tuberös skleros och mesialskleros. Ett mysterium är varför effekten ibland verkar vara avtagande – det ter sig paradoxalt för en förmodat destruktiv teknik, men har rimligen nätverksförklaringar. Mer forskning behövs.

OLIKA BEHANDLINGAR

På det stora presidentsymposiet diskuterades olika behandlingsmodaliteter och utmaningar i studier av ovanliga sjukdomar. Genetiken fanns förstas med och man pratade om vägen till genterapistudier. Det varnades lite mer för risker än vad jag upplevt tidigare på samma sätt som på sessionerna om genetik, framför allt att utvecklingen leder till förlust av epilepsikompetens i ett lapptäcke av många extremt ovanliga diagnoser. Föreläsarna såg också en risk för tudelad utveck-



Man har lyckats få stamceller att bli gabaerga interneuron som kan implanteras för att bota epilepsi.

ling, där det finns fler och fler behandlingar för vissa monogena epilepsier, särskilt de där musmodeller liknar det mänskliga tillståndet, medan epilepsier med komplex genetik blir styvmoderligt behandlade som en övrig kategori.

En annan behandling var stamceller, som illustrerades med ett imponerande samarbetsprojekt i San Francisco. Man har lyckats få stamceller att bli gabaerga interneuron som kan implanteras för att bota epilepsi. De första åren hade projektet botat epilepsi hos möss och kunnat visa mikroskopiska och elektrofysiologiska bevis för integrering av de nya cellerna i hjärnans nätverk. Man hade också lyckats integrera grisceller i rått hjärna. Ett stort genombrott kom när ett lokalt sjölejon utvecklade temporallobsepilepsi efter algförgiftning och hade frekventa anfallskluster. MR visade hippocampusatrofi. Efter stamcellimplantationen är sjölejonet anfallsfritt och kan på nytt göra konst. Humanstudier återstår, men föreläsaren varnade för alltför mycket entusiasm eftersom stamceller haft svårt att leverera inom andra neurologiska fält.

Den sista modaliteten som avhandlades var neurostimulering, där USA sannerligen går i bräschen. Det finns nu åtminstone en fallserie av patienter som inte hjälpts av VNS och då provat RNS. Utfallet var lite svårare att förstå, men teknikentusiasmen verkar intakt på andra sidan Atlanten.

ÅRLIGA KURSEN

Annual Course hade tema timing, ett kul grepp om vikten av att göra interventioner i rätt tid. Exempelvis gav en talare råd om hur och när man bäst når barn och unga avseende livsstilsråd. och vad dessa ska innehålla. Utöver sömn och näring hade detta center också börjat ge råd om vikten av fysisk social samvaro utöver digital, även om jag missade om det fanns faktisk evidens för rådet. En patient som opererats för epilepsi i tidig barndom och nu i tonåren drev en stiftelse för att hjälpa andra i samma situation talade om vilken skillnad kirurgi gjort för hennes skolgång. Tidig behandling vid autoimmuna encefaliter var ett annat intressant ämne. I flera år har det ju kommit publikationer om att vi tror oss upptäcka autoimmun epilepsi för sent och det börjar nu utkristallisera sig ett koncept där man skiljer på tidiga akutsymtomatiska anfall vid pågående autoimmun encefalit och därefter följande immunmedierad epilepsi. Föreläsarens uppskattning var att det nog rörde sig om 3–10 procent av nyinsjuknanden vid större epilepsicenter. Man ska vara vaksam på epilepsi som börjat för några månader sedan med hög frekvens fokala anfall; där finns troligen möjlighet att påverka en pågående encefalit – sedan kan det vara för sent. Än så länge finns bara observationsstudier, men man håller på att planera prospektiva sådana.

AI – INTE SÅ SMART?

Precis som för genetikerna anades i år en stor tillnyktring för allt som handlar om AI och maskininlärning. Den artificiella intelligensen verkar plötsligt inte så smart och det är svårt att samla stora dataset. Bland annat har man kommit på att algoritmer tränade på data från riktiga patienter verkar bli bäst på att ställa diagnoser i grupper som fått bäst sjukvård. Föreläsaren visade exempel från lungcancerfältet där AI presterat sämre i minoriteter och för personer med sämre försäkringsskydd. Lösningen låg sannolikt i större dataset, delning av data över världen och bättre information om variabler som vid en första anblick inte har med den diagnostiska frågan att göra, som etnicitet och socioekonomi.

Problemet är då att det blir svårare och svårare att dela data. Även i USA, där dataskyddet ännu inte nått GDPR-nivå är delning av data komplicerat. Det är lättare för dem som har data att säga nej och därmed minimera juridiska risker. För utbildningsstudier har man tidigare använt anonymisering av MR-bilder med algoritmer som tar bort skall- och ansiktsdata, men det är inte längre tillräckligt. Föredragshållaren ledde ett större amerikanskt konsortium och beskrev en ganska klämd tillvaro, där forskare ivrigt hejas på av anslagsgivare, medan dataskyddsmyndigheter och andra sätter allt mer stopp. Det blir intressant att följa hur amerikanska forskare tar sig an dataskyddsfrågor framöver, avsaknaden av GDPR har länge varit en fördel, men nu verkar det som om de har minst lika mycket regulatoriskt att förhålla sig till som europeiska forskare.

UTSÄTTNING OCH DJURMODELLER

Epilepsy Therapy Symposium handlade om när man ska sätta ut läkemedel. Även om man diskuterar representativitet har det gjorts stora studier och det är numera ganska lätt att via olika hemsidor ta reda på den statistiska risken på grupp-nivå för anfallsrecidiv. Det kliniska problemet är snarare att anfallsfrihet är otroligt svårt att värdera. Hur ska man råda patienten när det gäller att förlora något närmast ovärderligt? Den prestigefyllda Lombrosföreläsningen gavs av professor Galanopoulou från Albert Einstein, New York, och handlade om skräddarsydd behandling av epilepsi, med fokus på translationell forskning. Dr Galanopoulou beskrev bland annat sitt arbete med modeller av infantil (epileptisk) spasm, där hennes laboratorium kunnat bistå med screening av läkemedelskandidater, där vissa sedermera använts i människa. Hon beskrev också ILAE:s pågående arbete med att förbättra translationell forskning, med olika arbetsgrupper och policyartiklar. Man försöker överlag harmonisera protokoll och modeller så att reproducerbarheten ska bli högre. Hon hade stora förhoppningar om att vi inom en relativt snar framtid kommer att kunna ha antiepileptogenetiska läkemedel att ge efter traumatisk hjärnskada. Föreläsningen föregicks av priser till professorerna Kullman och Koepp vid Queen Square (UCL), London, för preklinisk forskning respektive utbildningsforskning som gett patofysiologiska insikter.

HUD OCH REPRODUKTION

Specialsessionen om farmakologi handlade om biverkningar av läkemedel, specifikt avseende hudutslag, hjärtarytmier och

psykiatriska symtom. Ett otäckt fall med dödlig utgång där patienten inte förstått lamotrigin-titrering påminde om riskerna som ändå finns med ett av de allra vanligaste preparaten. Genomgången var sedan pedagogisk av tidsförlopp för olika reaktioner, från omedelbar urtikaria till senare morbiliforma utslag.

På en annan session om reproduktiva frågor diskuterades flera intressanta patientfall, däribland hur panelen skulle hantera svårbehandlad juvenil myoklon epilepsi och vilka erfarenheter man hade av nyare läkemedel. För lakosamid har man förhoppning om att tillräckligt många graviditeter snart ska finnas med i olika register för en uppfattning om risker. USA har en betydligt mer fragmenterad neurologi än Sverige och vissa i panelen hade erfarenheter av att patienter dykt upp gravida med trippelterapi bestående av de allra nyaste läkemedlen, eftersom vissa allmänneurologer gärna forskriver det senaste.

BRA SISTADAG

Tisdagen är sista dagen och jag brukar säga till svenska kollegor att de inte måste stanna kvar om flygtiderna är dåliga. I år var det dock ett dåligt råd, eftersom flera tidiga morgon-sessioner var oväntat bra. Symposiet om autoimmuna encefaliter hade pediatrikt fokus. Det förevisades många intressanta fall av epileptiska spasmer i typisk Wests syndromsålder som orsakats av NMDA-receptorencefalit och svarat på immunbehandling. Den kliniska utmaningen ligger i att det etiologiska spektrumet är så brett och att små barn inte kan uttrycka de psykiatriska symtom man brukar efterforska vid misstanke om autoimmun genes. Man pratade förstås också om NORSE/FIRES.

AES 2023 var ett sprängfyllt möte. Av sessioner som inte refereras i detalj lärde jag mig också om en alltmer utmanande läkemedelsförsörjningssituation i Afrika. Orsaken tros vara ökade krav på dokumenterad hållbarhet så att patienter inte ska riskera att få gamla läkemedel. Tillverkarna har då valt att istället korta bäst-före-tiden och öka krav på lagringsförhållanden, med följderna att flera apotek i utvecklingsländer helt enkelt minskat sitt sortiment. Goda föresatser således, men inget bra slutresultat. Det pågår också spännande forskning om hur epigenetiska mekanismer påverkas av metabolism, så möjligen är man på väg att förstå mer varför ketogen kost ibland funderar.

Nästa år hålls AES lite senare, den 6–10 december i Los Angeles.



JOHAN ZELANO

Överläkare och professor,
Neurosjukvården, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset och
Göteborgs universitet
johan.zelano@vgregion.se