

Om strukturell epilepsi och symptomatiska anfall på STESS i Göteborg

Vårsolen sken när epilepsimötet STESS hölls för tredje gången i Göteborg i april. Över 120 deltagare från hela Europa samlades för att diskutera epilepsi vid annan hjärnsjukdom.

Mötet började med introduktionsföreläsningar för ST-läkare och forskare som precis börjat i fältet. Särskilt fokus låg på när man ska diagnostisera epilepsi, hur och när anfall under en akut hjärnsjukdom ska behandlas och lite epidemiologi om epilepsi vid demens eller stroke. I takt med att befolkningen åldras blir epilepsi vid annan hjärnsjukdom allt vanligare och med det följer att fler får förvärvad epilepsi. Diskussionen efter föreläsningarna handlade om risken för feldiagnostik, anfallssemiologi och behovet av biomarkörer. Vid demens är ett särskilt problem att det saknas specifika data med tillräcklig detaljnivå för att vara kliniskt användbara. Man vet helt enkelt inte vilka läkemedel som fungerar bäst eller hur prognosen ser ut, eftersom mest forskning gjorts på stroke och traumatisk hjärnskada. Ytterligare en komplexitet är förstås att personer kan ha flera tillstånd. Francesco Brig, Italien, var en av föreläsarna och betonade särskilt hur man som kliniker måste integrera evidens, patientens uppfattningar och sin egen kliniska erfarenhet i handläggningen.

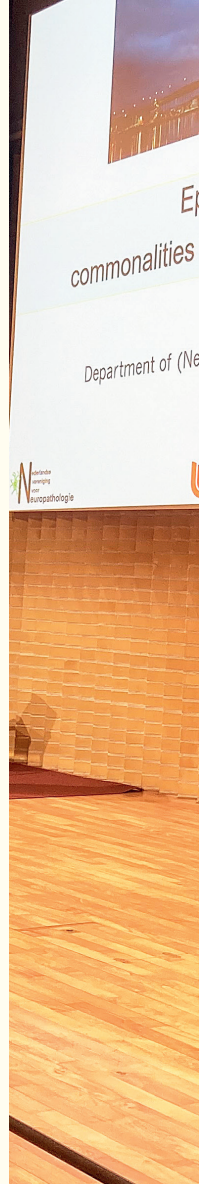
Epileptogenes – från rått till människa

Själva STESS började med att **Asla Pitkänen**, Finland, berättade om det stora konsortiet EpiBios4rx, en jättesatsning på ett forskarkonsortium som under fem år arbetat med posttraumatisk epilepsi. Asla Pitkänen har varit involverad i arbetet med prekliniska studier, där

man gjort stora insatser för att försöka standardisera protokoll. Inom fältet finns ett uteblivet translationellt språng – hos djur har man kunnat visa antiepileptogenes, men inte hos människa. Inom EpiBios4rx har man därför försökt göra djurforskningen så lik humanstudier som möjligt och rent av gjort en preklinisk multicenterstudie, med infrastruktur för att samla data på samma sätt som i kliniska prövningar. Tre lab i Finland, USA och Australien samlade data från en råttmodell och dataanalys pågår. Förhoppningsvis har man identifierat några intressanta biomarkörer, däribland MRI (atrofi av synbanor) och HFO (en EEG förändring).

Ronny Wikström från Karolinska talade därefter om hur inflammatoriska mediatorer kan påverka epileptogenes. Under uppkomsten av epilepsi och i samband med anfallsförsämring har många studier funnit en proinflammatorisk miljö, så att bryta den onde cirkeln av inflammation och hyperexcitabilitet verkar viktigt både inför och vid epilepsi. IL-1 β har ådragit sig särskilt intresse, den verkar påverka gliocellernas upptag av glutamat och göra nervceller hyperexcitabla. Läkemedel mot IL-1 har provats vid flera allvarliga fall av status epilepticus, med rapporterad god effekt hos flertalet av de 60 fall som finns i litteraturen.

Eleonora Aronica från Nederländerna berättade om neuropatologi och tumörrelaterad epilepsi. Hon har mest studerat så kallade lågradiga epilepsi-associerade tumörer (LEAT), vilka gett kunskap om flera intrikata





1. Francesco Brigo och Eleonora Aronica på sessionen om tumörepilepsi.
2. Tony Marson från Storbritannien diskuterar studier.
3. Markus Karlander, Södra Älvsborgs Sjukhus, presenterar sin forskning.



sjukdomsmekanismer. Tumörer verkar inducera både inflammation och nervcellsförändringar i sin närmiljö och eftersom tidig epilepsikirurgi har större chans att lyckas verkar det finnas tidsaspekter som gör förändringar i nervcellsnätverk mer kroniska. Det har de senaste åren kommit en rad djurmodeller av tumörelaterad epilepsi och man har förstått mer om hur IDH-mutationer ger hyperexcitabilitet genom gliaberoende mekanismer.

Över lag pekar mycket tumörforskning inom epilepsi på vikten av glioneuronala nätverk. IDH-hämmare och glutamatantagonister är några behandlingar som utvärderas för närvarande.

Det sista föredraget inom temat epileptogenes hölls av **Tony Marson**, Storbritannien, som talade mer konceptuellt om när man kan tänka sig att den bästa tiden att intervensera hos människa är. Han framförde att fältet borde fokusera mer på personer med första epileptiska anfall, en grupp som gärna deltar i studier och där hjärnförändringar kanske inte blivit kroniska. Hittills har studier om att hindra epilepsi främst gjorts på personer med akut traumatisk hjärnskada eller stroke, men den akuta sjukdomen har inneburit enorma rekryteringsproblem och studierna har blivit för små. Föredraget var tankeväckande och Tony Marson berättade också om förberedande arbete hans grupp gjort med bland annat enkäter som visat att patienter skulle kunna tänka sig att delta.

Riskfaktorer

Dag två inleddes av **Marian Galovic**, Schweiz, som gjort några av de största studierna om risk för epilepsi eller stroke (SELECT score). De senaste åren har Marian Galovics forskning gällt akutsymtomatiska anfall som inträffar precis vid eller dagarna efter stroke. Tidigare har man tonat ned betydelsen av sådana anfall eftersom de medför relativt låg risk för senare epilepsi. Nu står det klart att dödligheten är markant ökad för personer som har akutsymtomatiska anfall och det verkar stor roll för risken för senare epilepsi hur långa de är, om de är tonisk-kloniska eller inte och om de inträffar under de första dagarna eller senare. Av publikfrågorna framgick att det finns stora variationer i hur neurologer ser på behandling: Galovic har därför utvecklat en hemsida (predictepilepsy.com) där det samlats olika prediktionsverktyg.

Efter Marian Galovic talade **Sandor Beniczky**, Danmark, om EEG-forskning och att elektrografiska anfall är väldigt vanliga efter akut stroke och att dessa verkar ha prognostisk betydelse. Det har gjorts mycket forskning på icke-konvulsiv status epilepticus, men inte så mycket på icke-konvulsiva anfall. Inom neurofysiologin hoppas man på att bättre EEG klassificering ska kunna bidra till prognosticering. Hos IVA-vårdade patienter med akut hjärnskada har man sett en rad olika EEG-mönster som sammanfattats i poängmodellen 2HELPS2B. Modellen är mycket bra på att förutse anfall

och därmed användbar för att välja ut de som behöver långtidsövervakning på IVA. Det finns också nya studier om EEG som prediktor efter ett första oprovocerat anfall efter stroke och förhoppningar om bättre prognostisering även där.

Många föredrag handlade om blodbiomarkörer.

Christine Ekdahl Clementsson från Lund har studerat immunsvaret hos både människor och möss efter epileptiska anfall och funnit stegrade nivåer av IL-6. Stefano Meletti, Italien, berättade om sin grupps arbete med blodbiomarkörer efter status epilepticus. Klassiska hjärnskademarkörer som neurofilament och S100B verkar spegla allvarlighetsgraden av status epilepticus och man arbetar nu på att se om de kan styra behandling. Preliminära observationer antydde att lägre nivåer förutspår behandlingskänslighet.

Behandling

Nytt för den här upplagan av STESS var föredrag om epilepsier vid flera olika hjärnsjukdomar. Francesco Bingo gick genom epilepsi vid Alzheimers sjukdom, vid vilken evidensen som vanligt inte var så imponerande. De randomiserade studier som gjorts har inte visat några signifikanta skillnader mellan läkemedel, eftersom studierna varit väldigt små. Det finns heller inga starka data som säger att epilepsiläkemedel skulle förbättra kognition. Här behövs mer forskning. I diskussionen betonades att i många demensstudier ingår inte ens anfall/epilepsi som utfallsmått.

Eugen Trinka från Österrike talade om kliniska aspekter på status epilepticus och huruvida orsaken till status spelar roll. Eugen Trinka har varit djupt involverad i det internationella klassificeringsarbetet som nu ligger till grund för mycket av den datainsamling som gjorts och i hans grupp försöker man nu kombinera semiologi, EEG och etiologi i prognosbedömningar. Man har också börjat med multimodala angreppssätt för att förstå när hjärnskede uppstår vid refraktära status epilepticus, med både avbildning och biokemi. Eugen Trinka berättade också att cerebrovaskulär sjukdom står för nästan hälften av alla status epilepticus i Salzburg. Epilepsi som förut dominerade som orsak är numera ganska ovanligt – om det beror på att läkemedlen är bättre eller compliance högre är oklart.

Stephan Ruegg från Schweiz pratade om autoimmuna anfall. Ämnet har vuxit avsevärt de senaste åren. Utöver kunskapen om de autoimmuna finns numera alltmer kunskap om antikroppsnegativa fall. Man har också insett att epitopens lokalisering är avgörande för prognosen - antikroppar mot yt-antigen ger anfall, men inte så ofta kronisk epilepsi. Tidig igenkänning är mycket viktig för att möjliggöra behandling, initialt med steroider och IVIg. Mekanistiskt har man också börjat förstå mer av de immunologiska mekanismerna, vilket gett bättre möjligheter till skraddarsydd immunterapi. Föredraget innehåller många filmer på olika anfallstyper vid olika antikroppar och det föreföll onekligen som ett spännande fält att beforska.

Simona Lattati från Italien fortsatte sedan med ett föredrag om behandling av hjärntumörrelaterad epilepsi. Precis som professor Aronica betonade hon vikten av noggrann molekylärgenetisk diagnostik för att

rätt bedöma risken för anfall. Intressant är att tumörbehandlingen i sig ofta är anfallsreducerande. Även om epileptiska anfall är ett vanligt debutsymtom vid lågmåliga gliom är det efter tumörbehandling bara omkring hälften av patienterna som har anfall, varav ungefär 70% blir anfallsfria med läkemedel.

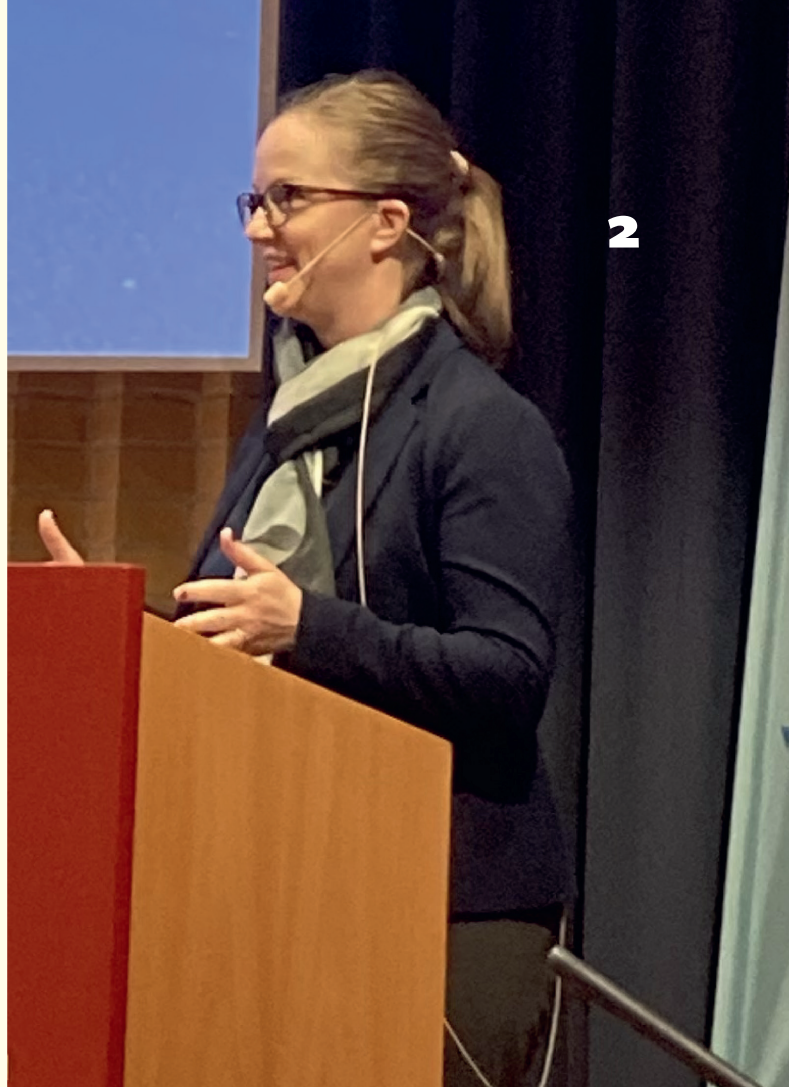
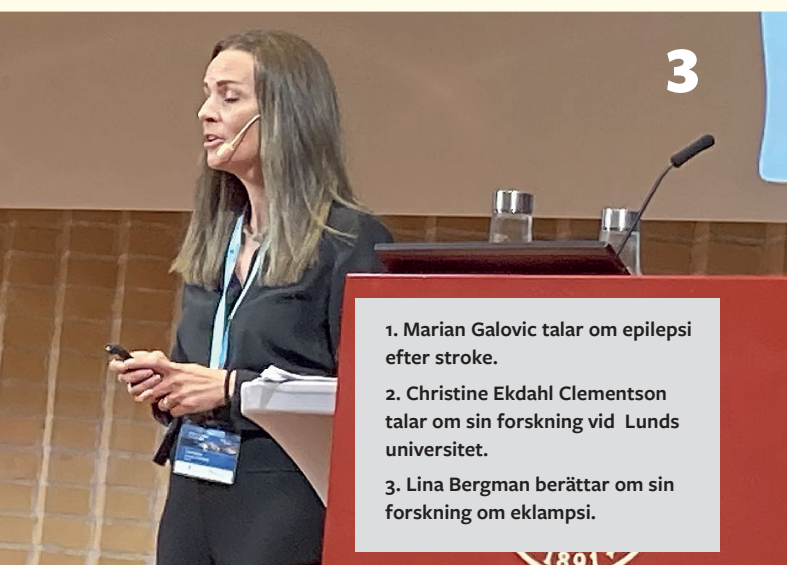
Levetiracetam är det läkemedel som studerats mest och uppgetts ha hög effektivitet, men graden av evidens är mycket låg. Expertåsikter talar enligt olika enkätundersökningar för att man gärna använder läkemedel med möjlighet till intravenös administrering och för att enzyminducerare som kan interagera med andra läkemedel bör undvikas. Slutligen talade Simone Lattanzi också om de senaste årens diskussion om att glutamaterg signalering i alla fall teoretiskt verkar kunna stimulera tumörväxt. Prövningar med läkemedel med antaglutamateffekt har varit positiva i djur, men saknas ännu hos människa.

Prognos

Den tredje och sista dagen på STESS gällde prognos och aktuella ämnen. **Alberto Vogrig**, Italien, talade om SUDEP vid förvärvat epilepsi: Bland annat svensk forskning från Karolinska har visat att SUDEP inte bara drabbar personer med generaliserad epilepsi, utan i högsta grad också personer med förvärvat och strukturella epilepsiformer. Symptomatisk etiologi verkar rent av innebära ökad risk, så information är viktig även till den patientgruppen. Det finns inga data om huruvida mekanismer bakom SUDEP skiljer sig från icke-symptomatisk epilepsi, där postiktal respiratorisk svikt av central tros vara den huvudsakliga patofysiologiska mekanismen enligt Mortemus-studien. Vogrig hade dock gjort intressanta observationer som sammanställts i en fallserie av immunmedierad epilepsi och SUDP. Man fann i den en ovanligt hög andel SUDEP och dessförinnan iktal asystoli, vilket fått honom att fundera på om det i just den patientgruppen kunde finnas en större kardiell komponent.

Till stöd för hypotesen anförde han också studier som funnit stor förekomst av bradykardi vid andra autoimmuna encefaliter. Emot talade möjligen att iktala och postiktala rytmrubbningar oftast är självterminerande. Mer forskning behövs.

Josephine Meyer från Storbritannien talade om kardiovaskulära effekter av epilepsiläkemedel, som hon undersökt i stora registerdata och blodkärlsstudier. Både karbamazepin och valproat påverkade ateroskleros och blodfettsnivåer, men inte lamotrigin. Hon talade också om arytmier – för några år sedan varnade FDA för lamotrigin ur den aspekten, men flera studier från epilepsiforskargrupper fann ingen ökad risk för vare sig arytmier eller plötslig död vid lamotriginbehandlad epilepsi. Meyer berättade också om sin egen studie (Trinity) där hon funnit att användare av lamotrigin hade lägre risk för kardiovaskulära händelser än andra av karbamazepin, främst anseende stroke eller hjärtinfarkt. Samma sak gällde valproat. Den efterföljande diskussionen visade att ämnet upplevdes väldigt relevant – vad ska en kliniker säga till en trettioårig patient som står på karbamazepin och mår bra i sin epilepsi? Diskussionen lär fortsätta.



Nishant Misra från Yale talade om poststrokeepilepsi ur strokeläkarens perspektiv och lite om genetisk risk. Han hade gjort en stor studie om polygen riskpoäng för poststrokeepilepsi och funnit att riskökningen var ungefär lika stor som svensk registerforskning visat med hjälp av flergenerationsregistret. I publikfrågorna framkom då funderingen om man inte lika gärna kan fråga patienten om förstagradsläkningar, vilket förstås stämmer, men Nishant Misra framhöll att bättre kunskap om vilka gener som påverkats kan leda till patofysiologiska insikter. En annan intressant del av föredraget var när han diskuterade att mycket i epilepsifältet fortfarande verkar röra sig om tidsbaserade definitioner (exempelvis akutsymtomatiska och oprovocerade anfall). Så var det förr inom stroke också, men idag har man rört sig från att anse att symtomregress inom 24 timmar innebär TIA mot avbildningsbaserade biomarkörer av faktisk vävnadsskada.

Jacob Christensen, Danmark, talade från sin enorma epidemiologiska erfarenhet om vikten av mer fokus på förvärvad epilepsi ur ett samhällsperspektiv. Det är en stor paradox att epilepsi bara är den sjunde allvarligaste neurologiska sjukdomen i Global Burden of Disease-mätningar och förklaringen är att man där bara räknar epilepsi av okänd orsak. I själva verket vet vi idag att över hälften av all epilepsi är förvärvad. Århus är ett europeiskt nav för epilepsiepidemiologi, en av de viktigaste insikterna man gjort i sin forskning på senare år är att det finns kraftigt ökad dödlighet vid symptomatisk epilepsi. Den senaste uppdateringen av registerstudierna gjordes 2010-15 och då hade det inte blivit bättre.

Avslutningsvis talade **Line Bergman**, överläkare/docent i obstetrik, om epilepsi efter preeklampsi eller eklampsi. Lina Bergman leder ett stort ERC finansierat forskningsprojekt där man bland annat sett ökad risk för epilepsi hos kvinnor som haft preeklampsi. Mekanismerna skulle kunna vara vasospasm, blodhjärnbarriärskada eller ischemiska hjärnskador. I publikdiskussionen föreföll många entusiastiska över tanken på en tidigare ganska ostuderad förvärvad epilepsi.

I vimlet på STESS syntes neurologer från hela Sverige och glädjande nog ett stort antal ST-läkare. En trevlig aspekt med mötet är att deltagare exponeras för många olika vetenskapliga angreppssätt. Vissa experter lägger stor vikt vid stora datamängder, hälsoekonomi och modeller. Andra betonar vikten av noggrann klinisk observation av enskilda fall eller fallserier. Tillsammans ger det en sammansatt bild av förvärvad epilepsi och förhoppningsvis ökat intresse för patientgruppen. Nästa upplaga av STESS blir våren 2027.



Text JOHAN ZELANO

Neurolog vid Sahlgrenska universitetssjukhuset och forskare vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.
johan.zelano@vgregion.se