

Antiepileptisk behandling af børn: 12 gode råd til den behandlende læge

Overlæge Thomas Balslev

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Børneafdelingen

Den kumulative incidens af epilepsi hos personer op til 20 år er på omkring 1%. 60-75% af børn med epilepsi bliver anfaldsfri ved behandling, og omkring 50% bliver senere varigt anfaldsfri uden behandling.

Formålet med denne statusartikel er at give de behandlende læger, herunder læger under uddannelse til speciallæge i pædiatri, et indblik i den videnskabelige baggrund for antiepileptisk behandling med medicin. Statusartiklen er bygget op omkring 12 råd til klinikerne, og for hvert af disse er væsentlige fund ved litteraturgennemgang resumeret og kommenteret.

Undgå overbehandling: vær omhyggelig med diagnosen epilepsi

I barnealderen ses der talrige paroksysmale tilstande, som kan ligne epilepsi (**Tablet 1**). De fleste af disse tilstande kræver ikke behandling med medicin. Benign søvnmyoklonus hos spædbørn er et eksempel på en helt godartet tilstand, som kan ligne epilepsi eller endda status epilepticus, og hvor behandlingsforsøg med benzodiazepiner kan forværre trækningerne i takt med, at den fremkaldte sedation bliver mere udtalt.

Tablet 1. En liste over nogle paroksysmale tilstande, som i barnealderen kan ligne epilepsi.

Periode	Tilstand
Spædbørn	Infantil søvnmyoklonus Affektanfald Spædbarnsmasturbation Benign paroksysisk torticollis
Småbørn	Affektanfald Feberkamper Migræne Tics Pavor nocturnus »Tomgang« Benign paroksysisk vertigo Ufrivillige bevægelser ved cerebral parese
Større børn	Pseudoepileptiske anfald Migræne Lipotymi Tics Hyperventilationstilfælde Forlænget QT-syndrom Narkolepsi

Forebyggende behandling ved epilepsi anbefales generelt ikke før det andet uprovokerede anfald

Det første uprovokerede anfald defineres her som et enkeltstående uprovokeret anfald eller en klynge anfald inden for 24 timer. I et placebokontrolleret forsøg viste man, at tidlig behandling ganske vist mindskede risikoen for at få det andet uprovokerede anfald, men ved langtid followup forbedrede tidlig behandling ikke chancen for at opnå anfaldsfrihed [1].

På denne baggrund anbefales det, at man ikke påbegynder antiepileptisk behandling efter det første anfald. Hvis man alligevel ikke vælger behandling med antiepileptika, kan EEG således undlades efter første anfald – selv om fund af epileptiske udladninger i EEG øger gentagelsesrisikoen for anfald.

Lægen bør være opmærksom på, at forældrene ikke altid spontant fortæller om mindre anfald som fjernhedstilfælde eller myoklonier, og at en grundig anamnese kan vise, om der i virkeligheden har været tale om mere end et enkelt krampeanfald. I sådanne tilfælde drejer det sig i stedet om nydiagnosticeret epilepsi frem for et enkeltstående krampeanfald.

Valg af antiepileptika: vær opmærksom på bivirkningsprofilen og epilepsitypen

Der er ikke fyldestgørende undersøgelser af, hvilke antiepileptika der egner sig bedst ved nydebuteret epilepsi hos børn. Der mangler især gode sammenlignende undersøgelser [2].

På baggrund af den foreliggende litteratur og et Cochrane-review er der dog almindelig enighed om at lamotrigin og valproat er førstevalgspræparater ved idiopatisk generaliseret epilepsi. Ved lokaliseret epilepsi kan carbamazepin, clobazam, lamotrigin, oxcarbazepin, topiramid og valproat (nævnt i alfabetisk orden) anvendes som førstevalgspræparat. Det endelige valg bør baseres på præparatets bivirkningsprofil, barnets karakteristika og epilepsitypen. Hvis der ikke er effekt af startdosis, bør dosis øges, til der opnås anfaldsfrihed eller bivirkningsgrænsen nås.

Vær opmærksom på, at visse antiepileptiske medikamenter kan fremkalde anfald i stedet for at mindske anfald

Hos nogle patienter kan antiepileptiske medikamenter (AED) fremkalde eller forværre anfald. I publicerede caseserier har man vist, at carbamazepin og oxcarbazepin kan fremprovokere anfald ved juvenil myoklon epilepsi og ved absence-epilepsi.

Oxcarbazepin kan også forværre anfald ved Rolandisk epilepsi. Vigabatrin, oxcarbazepin og carbamazepin kan fremkalde anfald ved Angelman syndrom. Paradoxal anfaldsforøgelse ses især hos børn, patienter med mental udviklingsfor-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

sinkelse, patienter som får flerstofsbehandling og hos patienter med mange anfald. Det kan være vanskeligt at skelne mellem den almindeligt forekommende fluktuation i anfaldshyppighed hos patienter med epilepsi og en paradoksal anfaldsforøgelse.

Paradoksal anfaldsforøgelse kan modvirkes ved at være omhyggelig med at stille den rigtige diagnose og vælge en passende behandling. Man bør kun foretage en ændring i den antiepileptiske behandling ad gangen, og flerstofsbehandling bør så vidt muligt undgås.

Infantile spasmer: vigabatrin, hydrocortison, prednison og adenokortikotrop hormon kan være effektive

Man har hidtil ikke i nogen randomiserede studier sammenlignet de hyppigst anvendte behandlinger ved infantile spasmer [3]. Det har heller ikke været muligt at sammenligne de forskellige behandlinger fra studierne på grund af forskelle i analysemetoder. I et igangværende britisk, randomiseret studie har man vist, at behandling med højdosis prednisolon eller adenokortikotrop hormon (ACTH) giver større procent anfaldsfrihed end behandling med vigabatrin, vurderet på effekt efter 14 dage. Infantile spasmer hos patienter med tuberøs sklerose behandles bedst med vigabatrin.

Som ved de andre af barnealderens epilepsiformer anbefales det, at man vælger behandling i tæt, informeret samarbejde med familien.

Rolandisk epilepsi: behandling er valgfri

Omkring 15% af børn med epilepsi har Rolandisk epilepsi og har en god prognose. Der findes kun to randomiserede studier vedrørende behandling med gabapentin og sulthiam. Der er generelt god virkning af antiepileptika, især hvis der er generaliserede anfald. Oxcarbazepin kan dog nogle gange fremkalde anfald eller forværre EEG-forandringerne.

Behandlingsrådet bør afpasses med familiens ønske, og behandling kan eventuelt helt undlades. Hvis man er nødsaget til at behandle, bør man stille mod så lav risiko for bivirkninger som muligt. Hvis der udelukkende er natlige anfald, kan behandling med for eksempel clobazam i en enkelt dosis til aften anbefales.

Børneabsentepilepsi kan behandles med ethosuximid, valproat eller lamotrigin

Der er kun lavet fire små, randomiserede studier af behandling med AED ved børneabsentepilepsi, og resultaterne af disse studier giver ikke belæg for forskelle i effektiviteten mellem ethosuximid og valproat [4].

Studier, hvori man sammenligner lamotrigin med valproat eller med ethosuximid, findes ikke. Carbamazepin kan fremkalde eller forværre absencer. Valget står således mellem ethosuximid, valproat og lamotrigin og kan afhænge af bivirkningsprofil, barnets karakteristika og præparatets formulering.

Giv grundig vejledning om formulering

Et jævnt serumniveau gavner anfaldskontrollen. Det kan være vanskeligt at give tabletter eller depottabletter til små børn, og der findes alternativer i form af opløselige tabletter, kapsler, granulat eller mikstur. Stikpiller er en mulighed ved carbamazepin eller valproat, men er sjældent acceptabel for patienterne. Grundig individuel vurdering af problemstillingen og vejledning til familien er vigtig.

Epileptiske udladninger og kognitiv hæmning: Der er ikke evidens for generelt at behandle EEG'et

Interiktale udladninger ses hyppigt ved epilepsi og regnes generelt for at være subkliniske. Hos nogle patienter, som man regnede for anfaldsfrie, har nye, følsomme testmetoder imidlertid vist tegn på forbigående nedsat kognitiv funktion, og funktionsnedsættelsen ramte funktioner i den hemisfære, som var inddraget i udladningerne [5].

Der er ikke tilstrækkelig baggrund for rutinemæssigt at behandle personer, som har kognitive eller adfærdsmæssige problemer, med antiepileptika. Hos personer, som med åbne øjne har klinisk påviselig nedsat kognitiv funktion, og samtidig udladninger på EEG, kan man overveje behandling med AED.

Hvis der ikke opnås anfaldsfrihed, bør behandlingen omlægges

Hos de patienter, der ikke bliver anfaldsfri trods optrapning af det første stof til bivirkningsniveau, er der behov for omlægning af behandlingen. Der er kun lavet få randomiserede studier på området, og strategien for, hvordan man ændrer den antiepileptiske behandling, er først og fremmest praktisk begrundet. I et mindre, randomiseret studie sammenlignede man alternativ monoterapi med tostofsbehandling, men fandt dog ikke nogen forskel i effekt eller bivirkning. Til gengæld kan omlægning af flersporet behandling til ensplet behandling ofte ske uden øgning af anfaldsfrekvensen, men med reduktion af kognitive bivirkninger til følge.

Hvis det er nødvendigt at behandle med et andet stof, anbefales en pragmatisk løsning, hvor man foretager en ændring ad gangen: tillæg det nye stof og vurder effekten af den tosporede behandling. Hvis der er anfaldsfrihed, kan man vælge at aftrappe det primære stof.

Ved flerstofsbehandling kan det være vanskeligt at vurdere, hvilket AED som har effekt, og måling af AED i serum kan være vejledende. Kirurgisk behandling kan komme på tale, hvis barnet ikke bliver anfaldsfri ved medikamentel behandling, og der er en cerebral læsion, som kan fjernes.

Ketogen diæt er en diæt, hvor man indtager kost med et højt indhold af fedt. Dette fremkalder en ketose i kroppen, som kan forebygge anfald. Der er foretaget store observationelle studier, som tyder på en effekt på anfald. Denne behandling er en mulighed hos udvalgte patienter, som ikke responderer på medikamentel eller kirurgisk behandling. Der er ikke lavet nogen randomiserede studier [6].

Børn med epilepsi har en overrisiko for at få indlæringsvanskeligheder: monitorer derfor indlæringsevnen

Hos børn med epilepsi kan indlæringsvanskeligheder skyldes hjernelidelsen, hyppige anfald, bivirkninger ved behandlingen eller andre udefrakommende årsager. Hyppigt ses der samtidig flere medvirkende årsager hos en og samme patient. Resultaterne af et nyt studie [7] tyder på, at hukommelsespåvirkning kan være afhængig af epilepsisyndromet, idet børn med absenceepilepsi havde relativt diskrete deficit, børn med frontallapsepilepsi tydeligere deficit og børn med temporal-lapsepilepsi de tydeligste deficit.

Der findes enkelte gode studier af kognitive bivirkninger, målt med psykometriske test før og efter seponering af AED hos anfaldsfrie patienter. Resultaterne er dog modstridende, og den almene konklusion er, at kun fenemal adskiller sig klart fra de øvrige antiepileptika, hvad angår kognitive bivirkninger. Det er derfor vanskeligt at forudse risikoen for indlæringsproblemer, og det anbefales, at man udspørger om tegn på indlæringsproblemer ved hver kontakt med familien. Man må anvende en lav tærskel for at iværksætte nærmere undersøgelser af indlæringsevnen, og ved behov må relevante støttemuligheder anbefales.

Fortsat behandling til anfaldsfrihed i minimum et år før aftrapning overvejes i samarbejde med forældrene

Forfatterne til et Cochrane-review med fem randomiserede studier af anfaldsfrie børn konkluderede, at behandling til to års anfaldsfrihed giver lavere risiko for gennembrud af anfald end kortere anfaldsfri periode [8]. I et af studierne indgik varighed af anfaldsfri periode som afhængig variabel [9]. Tre års anfaldsfrihed før aftrapning var bedre end to år, og der var en tendens til, at fire års anfaldsfrihed mindskede recidivrisikoen yderligere. Risikofaktorer for gennembrud af anfald efter aftrapning er vanskelighed ved at opnå anfaldsfrihed, forekomst af generaliserede tonisk-kloniske anfald, myoklonier eller forekomst af generaliserede udladninger i EEG [10]. Symptomatisk epilepsi er også en risikofaktor, især temporal-lapsepilepsi. Hos patienter med juvenil myoklon epilepsi er risikoen for anfald livslang ved aftrapning. Hvis der efter aftrapning kommer anfald, og man genoptager behandlingen, ændres langtidsprognosen ikke af den grund. Langsom aftrapning over seks måneder giver ikke færre tilbagefald end aftrapning over seks uger.

På denne baggrund anbefales det at fortsætte den anti-epileptiske behandling til mindst et, helst to års anfaldsfrihed. På dette tidspunkt vurderes risikofaktorerne, og man kan sammen med familien drøfte, hvor lang tid behandlingen skal fortsætte. Hvis der er risikofaktorer, og behandlingen tåles godt, kan det anbefales at fortsætte behandlingen længere, fordi risikoen for gennembrud i tilfælde af aftrapning kan mindskes yderligere. Hos patienter med juvenil myoklon epilepsi anbefales det at fortsætte behandlingen livslangt.

Konklusion

Der kan gives evidensbaserede råd om medicinsk antiepileptisk behandling af børn – selv om der især mangler evidens for, hvordan man bedst vælger og ændrer antiepileptisk behandling. Der vil være individuelle hensyn at tage hos den enkelte patient, og beslutninger bør tages i tæt, informeret samarbejde med patient og familie.

Korrespondance: *Thomas Balslev*, Børneafdelingen, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8200 Århus N. E-mail: atb@sks.aaa.dk

Antaget: 13. september 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Musicco M, Beghi E, Solari A et al for the First Seizure Trial Group (FIRST group). Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997;49:991-8.
2. Camfield P, Camfield C. Childhood epilepsy: What is the evidence for what we think and what do we do? *J Child Neurol* 2003;18:272-87.
3. Hancock E, Osborne J. Treatment of infantile spasms. (Cochrane review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Oxford: Update Software.
4. Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents (Cochrane review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Oxford: Update Software.
5. Binnie CD. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol* 2003;2:725-30.
6. Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy remission (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
7. Nolan M, Redoblado M, Lah S et al. Memory functions in childhood epilepsy syndromes. *J Paediatr Child Health*. 2004;40:20-7.
8. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.
9. Todt H. The late prognosis of epilepsy in childhood: results of a prospective follow-up study. *Epilepsia* 1984;25:137-44.
10. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991;337:1175-80.