

Børne- og juvenil absencepilepsi

Behandling og prognose

1. reservelæge Anne-Marie Bisgaard Pedersen & overlæge Niels Henrik Rasmussen

Amtssygehuset i Gentofte, Børneafdeling L

Resumé

Børne- og juvenil absencepilepsi er epilepsisyndromer, hvor hovedanfaldene er absencer, og hvor epilepsien debuterer hos børn, som er henholdsvis under og over ti år. Der findes kun en lille, randomiseret kontrolleret undersøgelse, som viser evidens i kategori 1 for behandling med valproat og ethosuximid, og kun et studie, som viser evidens i kategori 2 for behandling med lamotrigen, mens der er evidens i kategori 4 for behandling med en lang række andre antiepileptika. Der er konsensus for behandling med valproat, ethosuximid og lamotrigen. Ved gennemgang af litteratur er der fundet en god anfaldsprognose for børne- og juvenil absencepilepsi. Der er ikke fundet sufficente undersøgelser om prognose for kognitiv og social udvikling.

I The International League Against Epilepsy (ILAE)'s klassifikation af epilepsier og epileptiske syndromer fra 1989 [1] er børneabsencepilepsi (BAE) og juvenil absencepilepsi (JAE) anført i gruppen af idiopatiske generaliserede epilepsier.

Kriterierne for BAE er senest opdateret i 2000 [2] og er vist i **Figur 1**. Kriterierne for JAE er senest opdateret i 1999 [3]. Sygdommen debuterer omkring puberteten (>10 år) hos et normalt udviklet barn. Absencerne er mindre hyppige end hos børn med BAE, de er ikke altid daglige, og børnene har ofte tillige generaliserede tonisk-kloniske anfald. Iktal elektroencefalogram (eeg) viser samme forandringer som ved BAE, dog kan *spike wave*-aktiviteten være lidt hurtigere (3,5-4,5 Hz).

I to nyere prospektive populationsbaserede studier har man vist en prævalens af BAE på henholdsvis 10% og 12,4% hos børn med epilepsi [4, 5].

Prævalensen af JAE hos børn med epilepsi er ikke kendt. I en undersøgelse af 7.332 patienter fra 14 epilepsicentre i Frankrig blev JAE diagnosticeret hos 160 af patienterne [6].

Formålet med denne artikel er ud fra en gennemgang af litteraturen at give en oversigt over, hvilken evidens, der foreligger om behandling og prognose af BAE og JAE.

Litteraturgennemgang

I MEDLINE er der søgt artikler omhandlende BAE og JAE med søgeordene BAE (*childhood absence epilepsy*) og JAE (*juvenile absence epilepsy*) alene og sammen med søgeordene prognose (*prognosis*), behandling (*treatment*), neuropsykologisk

Inklusionskriterier for børneabsencepilepsi

- 1) Debutalder mellem fire år og ti år og hyppigst mellem fem år og syv år.
- 2) Normal neurologisk udvikling.
- 3) Korte (4-20 s, undtagelsesvis længere) og hyppige daglige absencer med påvirket (tab af) bevidsthed.
- 4) Elektroencefalogram (eeg) viser karakteristiske tre Hz *spike and wave*-komplekser. De er rytmiske og varer 4-20 s (*EEG ictal discharges of generalized high-amplitude spike and double (maximum occasional three spikes are allowed) spike- and slow-wave complexes. They are rhythmic at around 3 Hz with a gradual and regular slow-down from the initial to the terminal phase of the discharge.*)

Eksklusionskriterier for børneabsencepilepsi

Følgende kan være uforeneligt med børneabsencepilepsi:

- 1) Andre end typiske absenceanfald, som generaliserede tonisk-kloniske anfald eller myoklonier før eller under absencen.
- 2) Øjenlågsmuklonier, periorale myoklonier, rytmiske benskælv og enkelte eller arytiske myoklonier af hoved, krop eller ben. Dog kan små myoklonier af øjne, øjenbryn og øjenlåg ses i de første sekunder af et absenceanfald.
- 3) Let eller ingen påvirkning af bevidstheden under 3-4 Hz-udladninger.
- 4) Korte eeg 3-4 Hz *spike wave*-paroxysmer mindre end fire sekunder, multiple *spikes* (mere end tre).
- 5) Klinisk anfald fremprovokeret af visuel eller anden sensorisk stimuli.

Figur 1. Kriterier for børneabsencepilepsi.

undersøgelse (*neuropsychological testing*), kognitiv udvikling (*cognitiv development*), adfærd (*behaviour*), intelligens (IQ), randomiserede kontrollerede undersøgelser (*randomized controlled trials* (RCT)), *review* og metaanalyse (*metaanalysis*). Der er ingen Cochrane-analyser om BAE eller JAE. Søgningen blev afsluttet i maj 2003.

Behandling

Tidsskriftet Clinical Evidence bragte i 2002 en analyse af randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCT) over behandling af absenceanfald hos børn [7]. I analysen er der ikke skelnet mellem BAE og JAE. Effektmål var anfaldsfrihed i form af normalisering af eeg eller bivirkninger af behandling. Konklusionerne af analysen er anført i **Figur 2**.

De tre små RCT, hvor man ikke fandt signifikant forskel mellem brugen af valproat og ethosuximid, er fra først i 1980'erne. To af disse studier er efter vores vurdering ikke kontrollerede [8, 9]. Undersøgelserne var ikke blindede, og dosis af antiepileptika blev øget i begge behandlingsgrupper, hvis børnene ikke blev anfaldsfri på den initiale dosis. Det sidste studie var kontrolleret og blindet, men behandlingsvarigheden var kun på 12 uger [10].

Studiet om lamotrigen er et *responder-enriched*-studie [11], hvor de børn, der responderede på behandlingen under den

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- *Ethosuximid*. Vi fandt ingen systematiske reviews eller randomized controlled trials (RCT)'er, hvor man sammenligner ethosuximid med placebo. Der er konsensus for behandling med ethosuximid. Ethosuximid er relateret til sjældne, men alvorlige bivirkninger som aplastisk anæmi, hudreaktioner og renal og hepatisk påvirkning. Vi fandt ingen RCT'er, hvor man sammenligner ethosuximid med andre antikonvulsiva (undtagen valproat) hos børn med typisk absenceepilepsi.
- *Gabapentin*. I et mindre RCT fandt man ingen signifikant forskel mellem gabapentin og placebo ved typisk absenceepilepsi.
- *Lamotrigin*. I et RCT fandt man, at lamotrigin mod placebo signifikant øgede antallet af børn, som forblev anfaldsfri, men lamotrigin er relateret til alvorlige hudreaktioner. Vi fandt intet RCT, hvor man sammenligner lamotrigin med andre antikonvulsiva hos børn med typisk absenceepilepsi.
- *Valproat*. Vi fandt intet RCT, hvor man sammenlignede valproat med placebo. Der er konsensus for behandling med valproat. Valproat er relateret til sjældne, men alvorlige bivirkninger, inkl. adfærdsproblemer og kognitive problemer, levernekrose og pankreatit. I tre små RCT'er fandt man ingen signifikant forskel mellem valproat og ethosuximid. Vi fandt ingen RCT'er, hvor man sammenligner valproat med andre antikonvulsiva (ud over ethosuximid) hos børn med typiske absenceanfald.

Figur 2. Konklusioner.

primære *open label*-del af undersøgelsen (et studie, hvor undersøger og deltager kender den medicin og dosis, som en deltager får), siden blev randomiserede til behandling med enten lamotrigin eller placebo, hvilket giver en potentiel risiko for selektionsbias. Vi har derfor vurderet studiet som værende i evidenskategori 2.

Behandling med gabapentin i suboptimal dosering og kort varighed var, som anført, uden signifikant forskel i forhold til behandling med placebo [12].

Ved søgning i litteraturen fra 2002-2003 er der ikke fundet nyttilkomne RCT.

Den nuværende videnskabelige evidens for behandling fremgår af **Figur 3**. Der er talrige arbejder, hvor man kasuistisk eller i *open label*-undersøgelser har vist effekt af de i Figur 3 nævnte antiepileptika under evidenskategori 4 [2, 13].

I en multinational undersøgelse, dobbeltblindet efter investigators valg af behandling (et studie, hvor undersøger før randomisering til studiemedicinen topiramat/carbamazepin eller valproat valgte, om deltager var bedst behandlet på enten carbamazepin eller valproat), er topiramat fundet at være mindst lige så effektiv som carbamazepin og valproat i behandlingen af børn og voksne med nydiagnosticeret epilepsi [14]. Der indgik 48 børn med generaliseret epilepsi, men desværre kan data for børn med absenceepilepsi ikke udtrækkes, hvorfor behandling med topiramat foreløbig er placeret i evidenskategori 4.

Der er konsensus for behandling med valproat og ethosuxi-

Evidens 1: Ethosuximid, valproat.
Evidens 2: Lamotrigin.
Evidens 4: Acetazolamid, clobazam, clonazepam, topiramat, zonicamid.

Figur 3. Kategorier af videnskabelig evidens for lægemidler til behandling af absenceepilepsi.

mid samt lamotrigin enten som monoterapi eller i kombination med valproat [2].

Der er eksperimentelle og kliniske studier, som viser, at behandling med carbamazepin, vigabatrin og tiagabin er kontra-indiceret, da disse antiepileptika øger absencehyppigheden [2, 3].

Prognose

Der er kun få sufficente studier om anfaldsprognosen for BAE og JAE. Det skyldes bl.a. meget forskellige inklusionskriterier, herunder at ethvert barn med absencer før 10-årsalderen inkluderes, selv om barnet ikke nødvendigvis har BAE, at det er retrospektive studier, eller at der er en insufficient kort follow-upperiode på under et år [2, 15]. I et svensk populationsbaseret studie fandt man, at 91% af børnene fik remission, når de kun havde absencer [16]. I andre undersøgelser er det ligeledes fundet, at absenceanfaldene remitterede hos 90% af børnene [17, 18]. I henholdsvis en canadisk og en amerikansk undersøgelse [19, 20] havde en del af de børn, som ikke blev anfaldsfri, udviklet juvenil myoklonepilepsi.

I to undersøgelser af anfaldsprognosen for børn med nydiagnosticeret epilepsi [21, 22] fandt man i den ene en 2-årsremission på 88% og 82% for henholdsvis BAE og JAE; i den anden fik 38% af børnene med absencer recidiv. Ved multipel regressionsanalyse fandt man prognostisk værdi af persisterende 3 Hz *spike wave*-aktivitet efter seks måneders behandling.

Vi har ikke fundet sufficente studier vedrørende prognosen for kognitiv udvikling, dvs. RCT med en større prospektiv uselektet kohorteundersøgelse af anfaldsfrie børn. Det er derfor ikke afklaret, hvor stort et antal børn med BAE og JAE, der evt. har neuropsykologiske forstyrrelser, om de i givet fald er permanente, eller om antiepileptisk behandling skulle have effekt på neuropsykologiske forstyrrelser.

Der findes stort set ikke sufficente undersøgelser af den neuropsykologiske udvikling hos børn med epilepsi, hvilket *Cochrane et al* [23] har påvist i et systematisk review, hvor det konkluderedes, at dels dårlig metodeangivelse og dels brugen af et utal af forskellige uens neuropsykologiske test giver så store vanskeligheder, at det ikke er muligt at få klarhed over de aktuelt tilgængelige data. Med disse forbehold foreligger der flere retrospektive undersøgelser, ofte ukontrollerede og af selekterede børnegrupper, og hvor der ikke er skelnet mellem BAE og JAE. I disse undersøgelser er der fundet forskellige varierende forstyrrelser hos børn med absenceepilepsi. I en undersøgelse fandt man, at børnene havde en lavere IQ-score (med signifikant relevans til socioøkonomisk status og anamnese med status epilepticus) [24]. I andre undersøgelser har man fundet, at børnene havde lavere score på måling af generel kognitiv funktion og visuospatielle evner samt dårligere hukommelse [25], dårligere indlæring [26] og signifikant flere psykiatriske diagnoser [27]. Hertil har man i en undersøgelse fundet, at anfaldsfrihed havde væsentlig betydning, idet

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

børn med svært behandlelig epilepsi var signifikant dårlige læsere og havde større opmærksomhedsproblemer end velbehandlede børn [28].

I et andet studie kunne man ikke påvise forskel på børn, der var behandlet for epilepsi, og børn med diabetes mellitus [29].

I en retrospektiv undersøgelse, hvor 56 børn og unge, heraf 46 med BAE, var undersøgt 8-16 år efter sygdommens debut og sammenlignet med unge med juvenil reumatoid artrit, fandt man, at 32 (57%) var i terminal remission. Af de 19 unge med fortsatte anfald gennem det seneste år opfyldte 11 kriterierne for juvenil myoklon epilepsi. Ved telefoninterview fandt man, at børn og unge med typisk absenceepilepsi havde større indlæringsvanskeligheder, fik dårligere uddannelse og havde flere adfærdsproblemer end unge med reumatoid artrit [30].

Ovenstående undersøgelser kan højst antyde en tendens og understreger vigtigheden af en rationel fremgangsmåde ved undersøgelse af kognitiv og social udvikling, herunder at følge *Cochrane et al's* rekommandationer for en ensartet og reproducerbar metode [23].

Sammenfatning

Om behandling af børn med BAE og JAE findes kun et enkelt lille korttids-RCT, så før mere generelle evidensbaserede rekommandationer kan gives, er der behov for flere RCT'er, herunder studier hvor man inddrager brug af de nyeste antiepileptika.

Der er konsensus (ILEA 2, 3) for behandling med valproat, ethosuximid og lamotrigine.

Prognostisk tyder de fleste studier på, at man for et barn med nydiagnosticeret børneabsenceepilepsi kan forudsige en god anfaldsprognose. En del af de børn, som ikke remitterer, er børn, som udvikler juvenil myoklonepilepsi, dvs. at de i sygdommens begyndelse kun har absenceanfald.

Vi har ikke fundet sufficente studier om prognosen for kognitiv og social udvikling.

Korrespondance: Anne-Marie Bisgaard Pedersen, Helikonsvej 2, DK-2300 København S. E-mail: am-bisgaard@dadlnet.dk

Antaget: 8. oktober 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- Loiseau P, Panayiotopoulos CP. Childhood absence epilepsy. www.epilepsy.org/maj 2003.
- Wolf P. Juvenil absence epilepsy. www.epilepsy.org/maj 2003.
- Callenbach PMC, Geerts AT, Arts WFM et al. Familial occurrence of epilepsy in children with newly diagnosed multiple seizures: Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 1998;39:331-6.
- Berg AT, Shinnar S, Levy SR et al. How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis? *Epilepsia* 2000;41:1267-75.
- Osservatorio Regionale per L'Epilessia (OREp), Lombardy. ILAE classification of epilepsies: its applicability and practice value of different categories. *Epilepsia* 1996;37:1051-9.
- Posner E. Absence seizures in children. *Clin Evid* 2002;8:236-41.
- Callaghan N, O'Hara J, O'Driscoll D et al. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical seizures (petit mal). *Dev Med Child Neurol* 1982;24:830-6.
- Martinovic Z. Comparison of ethosuximide with sodium valproate as monotherapies of absences seizures. I: Parsonage M, ed. *Advances in Epileptology: 14th Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press, 1983:301-5.
- Sato S, White BG, Penry JK et al. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology* 1982;32:157-63.
- Frank LM, Enlow T, Holmes GL et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence in children. *Epilepsia* 1999;40:973-9.
- Trudeau V, Myers S, LaMoreaux L et al. Gabapentin in naive childhood absence epilepsy: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Child Neurol* 1996;11:470-5.
- Cross JH. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure* 2002;11:406-10.
- Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003;107:165-75.
- Bouma PA, Westendorp RG, van Dijk JG et al. The outcome of absence epilepsy: a meta-analysis. *Neurology* 1996;47:802-8.
- Olsson I, Hagberg G. Epidemiology of absence epilepsy. III. Clinical aspects. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:1066-72.
- Loiseau P, Duché B, Pedespan JM. Absence epilepsies. *Epilepsia*; 1995;36:1182-6.
- Loiseau P, Duché B, Pedespan JM. Splitting or lumping absence epilepsies. *Epilepsia* 1995;36 (Suppl 4):116.
- Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR et al. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996;47:912-8.
- Delgado-Escueta AV, Medina MT, Serratosa JM et al. Mapping and positional cloning of common idiopathic generalized epilepsies: juvenile myoclonic epilepsy and childhood absence epilepsy. *Adv Neurol* 1999;79:351-74.
- Berg AT, Shinnar S, Levy SR et al. Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1553-62.
- Braathen G, Melander H. Early discontinuation of treatment in children with uncomplicated epilepsy: a prospective study with a model for prediction of outcome. *Epilepsia* 1997;38:561-9.
- Cochrane HC, Marson AG, Baker GA et al. Neuropsychological outcomes in randomized controlled trials of antiepileptic drugs: a systematic review of methodology and reporting standards. *Epilepsia* 1998;39:1088-97.
- Singhi PD, Bansal U, Singhi S et al. Determinants of IQ profile in children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 1992;33:1106-14.
- Pavone P, Bianchini R, Trifiletti RR et al. Neuropsychological assessment in children with absence epilepsy. *Neurology* 2001;56:1047-51.
- Sturniolo MG, Galletti F. Idiopathic epilepsy and school achievement. *Arch Dis Child* 1994;70:424-8.
- Caplan R, Arbelle S, Magharious W et al. Psychopathology in pediatric complex partial and primary generalized epilepsy. *Devel Med Child Neurol* 1998;40:805-11.
- Williams J, Sharp G, Bates S et al. Academic achievement and behavioural ratings in children with absence and complex partial epilepsy. *Educ Treat Child* 1996;19:143-52.
- Williams J, Bates S, Griebel ML. Does short-term antiepileptic drug treatment in children result in cognitive and behavioural changes. *Epilepsia* 1998;39:1064-9.
- Wirrell E, Camfield CS, Camfield PR et al. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc* 1997;151:152-8.