

# Epilepsi som dynamisk tilstand: fremme og hæmning af anfald, etablering og remission

Professor Peter Wolf

H:S Rigshospitalet, og  
Epilepsihospitalet i Dianalund

Når vi betragter epilepsi som den hyppigste alvorlige kroniske lidelse i det centrale nervesystem, kan vi let blive tilbøjelige til at se den som noget mere eller mindre givet og uhelbredeligt. Men det er et syn, som kun passer for et ganske lille mindretal af de mange forskellige tilstande, der inkluderes i begrebet epilepsi. Epilepsi begynder altid med et første anfald, men et enkelt epileptisk anfald markerer langt fra altid begyndelsen af en kronisk forløbende epilepsi. Især hvis det drejer sig om den bedst kendte anfaldstype, det generaliserede tonisk-kloniske anfald, kan det godt være et lejlighedsanfald, som vedkommende kun får en eller ganske få gange i livet. Det er en almindelig reaktionsform for hjernen på alle slags patologiske påvirkninger. Nogle mennesker, antageligt 5-10% af befolkningen, har en forhøjet anfaldsrisiko, ofte på genetisk grundlag, men den endogene anfaldstærskel [1] er i mange af dem høj nok til, at den aldrig eller kun ganske undtagelsesvis overstiges ved et sammentræf af flere anfaldsfremmende faktorer. Epilepsi forudsætter en konstellation, hvor dette forhold er forandret til fordel for de anfaldsfremmende faktorer, enten fordi disse er usædvanlig stærkt udpræget, eller de anfaldshæmmende faktorer, der sammen udgør anfaldstærskelen, er usædvanlig svage.

## Etablering af epilepsi

Der foreligger en del publikationer om gentagelsesrisiko efter et første anfald, både hos børn og voksne, og der er stor uenighed om, hvor høj denne risiko i virkeligheden er. Derimod er der kun få undersøgelser, der strækker sig ud over et eventuelt andet anfald. *Hauser et al* [2] fandt, at af 204 patienter med et første anfald, der gentog sig i 63 tilfælde, fik kun 26 (13%) fire eller flere anfald. Det kan være, at antiepileptikabehandling, der tit var påbegyndt efter første anfald, forskønner dette billede, men langt fra alle patienter tog deres medicin som forordnet, og *Musicco et al* [3] har i en stor multicenterundersøgelse vist, at behandling efter første anfald ikke forbedrer epilepsiprognosen. *Ehves et al* [4] så på de sekventielle intervaller hos 82 ubehandlede patienter med flere end to anfald, og fandt, at de var aftagende i 48 tilfælde som tegn på etablering af kronisk epilepsi, men tiltagende i 16 som tegn på mekanismer, der modvirkede kronificering.

Man kan derfor konkludere, at kronisk epilepsi etableres

som resultat af en interaktion af modstridende faktorer. Vi kender i dag formodentlig kun en mindre del af disse faktorer, men en del af dynamikken i begyndelsen af epilepsi er tydelig relateret til udløsning og hæmning af anfald. I en egen undersøgelse af udløsningsfaktorer af første anfald [5] er der nu inkluderet 104 patienter. Kun i 23% af tilfældene var der ingen overbevisende faktor. De hyppigste faktorer var søvnmangel (66%), ualmindelig fysisk eller psykisk stress (22%), akut alkoholmisbrug (11%), og blinklys (fotosensible patienter) (14%). En detaljeret rådgivning om at undgå de anfaldsprovokerende faktorer i fremtiden reducerede gentagelsesrisikoen for anfald fra 40% til 15%, mens medikamentel behandling ikke havde en signifikant indflydelse på prognosen.

## Remission

Selv om der måske mangler afgørende beviser, er det konsensus i dag, at de nuværende antiepileptika ikke har en helbredende virkning på epilepsi, men udelukkende forhindrer anfald. Der er flere epilepsisyndromer, hvor det regelmæssigt kommer til en spontan remission, som f.eks. den hyppige idiopatiske barndomsepilepsi med centro-temporale (»rolandiske«) *spikes*. Men også i de fleste andre syndromer er det muligt i mange tilfælde, at patienten ophører med medicinen, når vedkommende har været anfaldsfri i flere år, uden at det kommer til recidiv. Spørgsmålet om, hvorfor det er muligt, er alt for sjældent blevet stillet, selv om der er mange publikationer, hvori recidivrisikoen og mulige risikofaktorer er undersøgt. Resultaterne var vidt forskellige. Der er ingen enighed om risikofaktorerne, men der er enighed om, at »langsom« seponering uden recidiv tit er mulig.

Det er ikke afgjort, hvad »langsom« betyder i dette sammenhæng. I to studier [6, 7], hvor man har arbejdet prospektivt med en kontrolgruppe, som blev viderebehandlet, nedtrappede man medicinen efter to anfaldsfri år i løbet af seks måneder, medmindre patienten ønskede et langsommere forløb. Det har ført til, at denne fremgangsmåde af mange nu betragtes som standard, selv om den var vilkårligt valgt, ikke mindst fordi man ønskede at få undersøgelsen afsluttet inden for forholdsvis kort tid. I andre undersøgelser, hvor man valgte længere anfaldsfrie perioder og nedtrappede langsommere, blev der berettet om færre recidiver, men i disse under-

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professor-tiltrædelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

søgelse havde man ingen kontrolgrupper, og det er tvivlsomt, om de undersøgte populationer fuldt ud kan sammenlignes.

Der er alvorlige, uløste metodiske problemer forbundet med dette emne. Alle forfattere har hidtil set bort fra en – egentlig uundværlig – analytisk betragtning af de anfald, der opstår under seponering, selv om alle kender patienter, hvor det er klart, at deres recidiv skyldtes nonkomplians, og det kan være meget svært at skelne mellem et recidiv og et unddragelsesanfald.

Det ville være til stor hjælp, om man havde muligheder for at måle den aktuelle anfaldstilbøjelighed. Det er nærliggende at bruge paroksysisk elektroencefalografiaktivitet som indikator for denne, men dette finder ikke generel støtte i undersøgelserne. Kun hvis en paroksysmal aktivitet, som var forsvundet under behandlingen, dukker op igen, eller hvis den tiltager markant, kan det med forbehold anses for at være en usikker indikator af en aktuell recidivrisiko.

I håb om at få mere indblik i den dynamik, som ligger til grund for remission hos anfaldsfri patienter, har vi forslået at se på udviklingen af et mål, der forholder sig reciprok til anfaldstilbøjeligheden, nemlig den terapeutiske tærskel for den medicin, hvormed anfaldskontrol er opnået [8]. Den individuelle initiale terapeutiske tærskel (ITT) ligger mellem den højeste dosis eller serumkoncentration, som endnu ikke var terapeutisk, og den laveste terapeutiske dosis/serumkoncentration. Når man følger princippet for rational epilepsi-behandling og optrapper medicinen i små trin, idet man reagerer på gentagelse eller udeblivelse af anfald, som det f.eks.

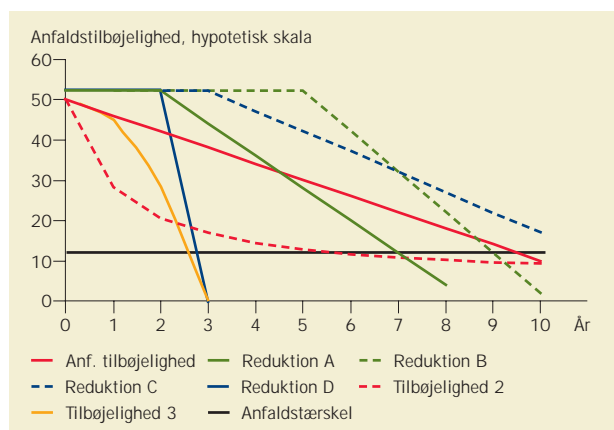
er beskrevet af *Reynolds et al* [9], opnår man en temmelig præcis definition af ITT. Måler man serumkoncentrationen ved hver optrapningstrin, er ITT defineret både med dosis og serumkoncentration. Hvis en postiktal serummåling efter et uventet anfald ligger under tærsklen, har man en forklaring på anfaldet og en hentydning til mulig nonkomplians [10]. Under nedtrapning af anfaldsfri patienter kan man så følge, hvordan dosis og serumkoncentration falder under den initiale tærskel. Hvis der kommer recidivanfald, er det vigtigt, for at udelukke nonkomplians, både at se på mulige provokationsfaktorer og at kontrollere serumkoncentration. Hvis et provokeret anfald kan udelukkes, definerer serummålingen en aktuell terapeutisk tærskel, som ligger mellem den laveste recidivfri og den postiktale dosis og serumkoncentrationen.

Vi har fulgt forløbet af 201 tilfælde, hvor antiepileptika blev nedtrappet efter 2-5 anfaldsfri år. I alt 117 patienter var på monoterapi, og hos 34 heraf var behandlingen stoppet. Der kom recidivanfald hos 53, hvoraf 19 var provokerede anfald, 13 formodentlige unddragelsesanfald og 21 (18%) »ægte« recidiver. Kun hos 5% skete recidivet ved den første dosisreduktion, hvilket tyder på en uforandret terapeutisk tærskel. Anfaldstilbøjelighedens udvikling genspejles således meget bedre af den terapeutiske tærskel end af antallet af recidiver. ITT var kendt hos 49 patienter [8], og forløbene i tilfælde af recidiv viser, at aftagning af den terapeutiske tærskel er en proces, der kan strække sig over mange år. Det er mulig at skitsere en kvantitativ model, som kan forklare meget af den observerede variabilitet (**Figur 1**).

Vi kender endnu meget lidt til den dynamik, der ligger til grund for udviklingen, men vi kan gå ud fra, at mange, både generelle, syndromspecifikke og individuelle faktorer bidrager til den, og at deres kompleksitet forklarer den enormt store interindividuelle variabilitet, som man i alle undersøgelser har konstateret.

### Sammenfatning

Epilepsi skal ikke betragtes som en mere eller mindre stabil kronisk sygdom, men som en dynamisk tilstand, der i tidens løb undergår mange forandringer. Disse er resultatet af modstridende anfaldsfremmende og anfaldshæmmende faktorer, som kun er delvis kendt. Deres udvirkninger kan bedst observeres i epilepsiens begyndelsesfase, hvor gentagelsen af anfald etableres eller forebygges, og i remissionsfasen, hvor anfaldstilbøjeligheden aftager. Denne genspejles bedst af forløbet af tærskelen for den antiepileptiske medicins terapeutiske virkning.



**Figur 1.** Kvantitativ model af forholdene ved »langsom« seponering af antiepileptisk medicin hos en anfaldsfri patient. Det antages, at anfaldstilbøjeligheden i løbet af ti år falder lineært med 80%. Den initiale tilbøjelighed er sat til 50 enheder på en hypotetisk skala, og den initiale terapeutiske tærskel ligger lige derover. Fire forskellige reduktionsskemaer, startende efter 2-5 anfaldsfri år, med en mere eller mindre langsom fremgangsmåde, leder til recidiv ved forskellige tidspunkter eller ikke. Antagelse af en hyperbolsk [4] eller parabolisk [2] aftagning af anfaldstilbøjeligheden giver andre resultater, bl.a. i henhold til den endogene anfaldstærskel, som er sat til 12 enheder. Det er muligt, at alle tre og flere former for aftagning af anfaldstilbøjeligheden forekommer i praksis, da der både er patienter, som forbliver anfaldsfri under en seponering svarende til D, og recidiverer under en nedtrapning svarende til C. Modellen er stærkt forenklet, bl.a. fordi anfaldstærskelen er sat som en konstant størrelse, mens den i virkeligheden uden tvivl er underkastet en del forandringer.

Korrespondance: *Peter Wolf*, Epilepsihospitalet i Dianalund, DK-4293 Dianalund. E-mail: peterw@vestamt.dk

Antaget: 10. januar 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Bickford RG, Klass DW. Sensory precipitation and reflex mechanisms. I: Jasper HH, Ward AA, Pope A, red. Basic mechanisms of the epilepsies. London: Churchill, 1969:543-64.

- Hauser WA, Rich SS, Lee JR-L et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998;338:429-34.
- Musicco M, Beghi E, Solari A et al. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997;49:991-8.
- Elwes RDC, Johnson AL, Reynolds EH. The course of untreated epilepsy. *BMJ* 1988;297:948-50.
- Wolf P. Non-medical treatment of first epileptic seizures in adolescence and adulthood. *Seizure* 1995;4:87-94.
- Medical Research Council AED Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991;337:1175-80.
- Specchio LM, Tramacere L, La Neve A et al. Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy. *J Neuro Neurosurg Psychiatr* 2002;72:22-5.
- Wolf P, Pastuchova T. Änderung der therapeutischen Schwelle bei langdauernder Anfallsfreiheit. *Z Epileptol* 2003;16:124.
- Reynolds EH, Shorvon SD, Galbraith AW et al. Phenytoin monotherapy for epilepsy: a long-term prospective study, assisted by serum level monitoring, in previously untreated patients. *Epilepsia* 1981;22:475-88.
- Specht U, Elsner H, May TW et al. Postictal serum levels of antiepileptic drugs for detection of noncompliance. *Epilepsy & Behavior* 2003;4:487-95.

# Radioimmunoterapi ved non-Hodgkins lymfom

## Med fokus på anti-CD20-behandling

Overlæge Peter de Nully Brown, læge Jesper Jurlander, afdelingslæge Ola Lindén & overlæge Mads Hansen

H:S Rigshospitalet, Finsencentret,  
Hæmatologisk Afdeling L 4042, og  
Universitetssjukhuset i Lund, Onkologisk Klinik, Sverige

Non-Hodgkins lymfom (NHL) er en heterogen gruppe af lymfoproliferative sygdomme med ca. 30 veldefinerede undergrupper [1]. Incidensen er stigende, og årligt diagnosticeres der ca. 800 patienter i Danmark. Behandlingen af NHL har gennem dekader primært bestået af kemoterapi, men på grund af NHL's strålefølsomme natur er strålebehandling ofte indgået som en del af behandlingen, både kurativt og palliativt eller som monoterapi ved lokaliseret indolent sygdom.

Gennem de seneste fem år har måltret immunoterapi med kimære antistoffer i stigende grad vundet indpas i den kliniske behandling af lymfoproliferative sygdomme. Det transmembrane fosfoprotein CD20, som findes på 95% af B-celle-NHL og normale differentierede B-celler er blevet et veletableret mål for behandling med monoklonale antistoffer (MAB). Anti-CD20-behandling med det kimære antistof rituximab har ved monoterapi vist sig at være effektivt, primært ved indolente lymfomer og i mindre grad ved mere aggressive undertyper som f.eks. diffust storcellet B-celle-lymfom. Randomiserede undersøgelser har vist signifikant øgede effekter ved kombineret behandling med kemoterapi og MAB med kun beskedne ledsagende øgning af toksicitetsprofilen.

Virkningsmekanismen ved monoklonale antistoffer er først og fremmest en toksisk effekt på tumorcellerne, idet den involverer flere effektormekanismer såsom direkte cytolyse i

form af apoptotisk signaltransduktion og komplement og cellulært induceret tumorlyse. Til trods for denne multieffektor mekanisme findes der imidlertid en gruppe patienter, som ikke responderer tilfredsstillende på primær- eller sekundærbehandling, eller som har relativt kortvarig effekt af antistofbehandling. En begrænsende faktor for antistofbehandling er den cellulære tilgængelighed af antistoffet, og en af hovedårsagerne til manglende respons er, at antistoffet ikke kan nå ind til målcellen.

Systemisk behandling med radionukleotider er en behandling ved visse former for thyroideacancer, hvor behandling med <sup>131</sup>I kan give langtidsremissioner og kurere dissemineret sygdom. Ved thyroideacancer optager tumorcellerne selve radionukleotidet, hvorimod man ved radioimmunoterapi (RIT) opnår specificitet ved at indgive radioimmunokonjugater, bestående af MAB, rettet mod tumorspecifikke antigener, som kemisk bindes til radionukleotider. RIT har fordele frem for »kolde« MAB på grund af en stråleinduceret cytotoxicitet og den ledsagende radioaktivitets evne til at dræbe lymfomceller i nogen afstand fra det bundne radiomærkede antistof. Denne »krydsildseffekt« medfører, at det ikke er nødvendigt at have antistof bundet til hver tumorcelle for at opnå effekt. Den målrettede terapi medfører samtidig minimal påvirkning af det omkringliggende normale væv. Ved diffus sygdom, som ved stadie III/IV-NHL er det ikke muligt at behandle med ekstern strålebehandling, uden at der udvikles betydelig toksicitet. RIT er en form for måltret lavdosisstrålebehandling, hvor stråledosis leveres kontinuerligt og eksponentielt faldende over tid.

Der findes p.t. to forskellige konjugater rettet mod CD20-antigenet: ibritumomab-tiuxetan og tositumomab.

Ibritumomab er et murint IgG1-kappa-monoklonalt anti-