

Komorbiditet hos børn med epilepsi

II: Ætiologi

Overlæge Niels Henrik Rasmussen,
overlæge Lars Kjærsgård Hansen &
ledende psykolog Lene Sahlholdt

Gentofte Hospital, Børneafdeling L,
Odense Universitetshospital, Pædiatrisk Afdeling H, og
Epilepsihospitalet i Dianalund

Resume

Om komorbiditet hos børn med idiopatisk og kryptogen epilepsi findes der få prospektive longitudinelle undersøgelser til en sikker afklaring. Dog synes psykosociale faktorer at være væsentlige. Dette understreger nødvendigheden af grundig information og støtte til barnet og dets familie, inklusive søskende. Kognitiv og adfærdsmæssig påvirkning af antiepileptika (andre end phenobarbital) synes at være beskeden, når antiepileptisk medicin er anvendt i monoterapi. Der synes ligeledes kun at være beskeden sammenhæng mellem komorbiditet og epilepsirelaterede variable som debutalder, anfaldstype, elektroencefalografiforandringer og graden af anfaldskontrol.

Vi har i en anden oversigtsartikel i ugeskriftet beskrevet, hvilken evidens der fandtes for komorbiditet i form af adfærdsforstyrrelse, *attention deficit and hyperkinetic disorder* (ADHD) og ændret intelligens hos børn med idiopatisk eller kryptogen epilepsi [1]. Resultaterne af undersøgelserne tydede på, at disse problemer forekom med en højere incidens hos børn med epilepsi end hos raske børn uden epilepsi eller hos børn med andre kroniske sygdomme. Formålet med denne artikel var at vurdere, om der er evidens for kendte årsager til komorbiditet hos børn med idiopatisk eller kryptogen epilepsi.

Metode

Søgning

I MEDLINE er der søgt efter artikler med søgeordene *children and epilepsy* sammen med søgeordene: *cognitive development, behaviour, IQ, psychopathology, ADHD, neuropsychological testing, antiepileptic drugs (AED), randomised controlled trials (RCT), review* og *metaanalysis*. Der er ingen Cochrane-analyser. Søgningen blev afsluttet i november 2005.

Evidensklassifikation

Klasse I: prospektive, randomiserede, kontrollerede undersøgelser i en repræsentativ befolkning med 1) klart defineret effektmål, 2) klart defineret in- og eksklusionskriterier, 3) redegørelse for frafald, der i antal ikke må påvirke resultatet,

4) tilstrækkelig karakteristik og ensartethed mellem behandlingsgrupperne til: 5) at børnene er undersøgt senest omkring det tidspunkt, hvor epilepsidiagnosen blev stillet, 6) at børnene siden er fulgt i minimum et år, 7) at børnene med partiel epilepsi eller mistanke om symptomatisk epilepsi har fået foretaget en neuroradiologisk undersøgelse.

Klasse II: Kohortestudier og randomiserede kontrollerede studier (RCT) hvor et af kriterierne a-d, f-g mangler.

Klasse III: Case-kontrol-undersøgelse. RCT hvor kriteriet e tillige mangler.

Klasse IV: Ukontrolleret serie, kasuistikker, ekspertpanel.

Epilepsy only

Vi har i vores analyse kun medtaget de undersøgelser, hvori man har vurderet børn med idiopatisk eller kryptogen epilepsi, i engelsksproget litteratur betegnet *epilepsy only*, dvs. hvor symptomatisk epilepsi er udelukket jf. punkt g.

Kontrollerede undersøgelser

Vi har koncentreret vores analyse om de prospektive longitudinelle RCT, dvs. undersøgelser, som opfyldte kriterierne for evidensklasse I eller II og i sidstnævnte tilfælde, at punkt e tillige var opfyldt.

Behandling

Vi har ekskluderet undersøgelser, hvor børnene var i behandling med phenobarbital. Det er gentagne gange fundet, at phenobarbital kan forårsage hyperaktivitet samt påvirkning af opmærksomhed og kognitive funktioner, selv i monoterapi og lave doser [2-6] (evidensklasse I og II).

International League Against Epilepsy (ILAE) har endnu ikke anbefalet bestemte metoder til undersøgelse af komorbiditet hos børn med epilepsi, men har under *classification of the impact of epilepsy* anbefalet, at en kommission adapterer the International Classification of Impairment, Disabilities and Handicaps (ICIDH)-2, så den kan anvendes til klassificering af både de interiktale og de iktale konsekvenser hos personer med epilepsi [7].

Ætiologiske faktorer

De mulige ætiologiske faktorer kan inddeles i: 1) neurobiologiske (f.eks. anfaldstype, epilepsisyndrom, anfaldshyppighed, varighed af epilepsien, ætiologi, debutalder og genetik), 2) farmakologiske (type, antal af antiepileptisk medicin (AED), dosis og plasmaniveau og behandlingsvarighed), 3) psykosociale (forældrefærdigheder, familiære relationer og sociale forhold).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Neurobiologiske faktorer

Der blev fundet to prospektive undersøgelser af evidensklasse II I den ene, hvorom der er publiceret flere artikler [8-16], fandt man, at børn med recidiv af anfald under behandling ikke forbedrede deres score for adfærdsforstyrrelse i modsætning til børn, som forblev anfaldsfri. I den anden undersøgelse [17-19] fandt man, at børn med kryptogen epilepsi havde flere adfærdsforstyrrelser end børn med idiopatisk epilepsi, og man mente, at det kunne tyde på, at årsagen til epilepsien var en cerebral dysfunktion, som tillige var årsag til adfærdsforstyrrelserne. Man fandt desuden, at ingen andre variable, som bl.a. epilepsisyndrom og anfaldskontrol var af betydning for den kognitive funktion og adfærd hos børn med *epilepsy only*. Fundet blev bekræftet ved en opfølgingsundersøgelse foretaget 3-4 år efter, at børnene havde fået diagnosticeret epilepsi [19] (evidensklasse II).

Det er ikke afklaret, hvorvidt subklinisk epileptiform elektroencefalografisk aktivitet kan påvirke kognitiv funktion. Hos meget små grupper af børn fandt man, at subkliniske udladninger fremkaldte forbigående kognitiv påvirkning [20-22] (evidensklasse III-IV). Hos bl.a. børn med absence kunne der ikke påvises en signifikant effekt af subkliniske, elektrografiske udladninger på den kognitive funktion [23] (evidensklasse III). Det er således uafklaret om subkliniske elektroencefalografiske epileptiforme forandringer har praktisk betydning, og om AED kunne have en effekt [24, 25].

Konkluderende er der kun få sufficente undersøgelser og beskeden evidens vedrørende en evt. sammenhæng mellem komorbiditet hos børn med idiopatisk og kryptogen epilepsi og forskellige risikofaktorer såsom anfaldstype, elektroencefalografiforandringer og graden af anfaldskontrol. Teoretisk kunne den cerebrale, endnu ukendte, dysfunktion, som ligger bag barnets epilepsi, meget vel være årsagen til komorbiditet og forskel i samme. En anden mulig ætiologi kunne være subklinisk elektroencefalografisk aktivitet, men betydningen er kontroversiel, og undersøgelser giver modsattede resultater.

Farmakologiske faktorer

Vi har kun analyseret prospektive, longitudinelle undersøgelser, hvor børnene blev vurderet før og efter start på AED alternativt før og efter seponering. Der er ikke medtaget undersøgelser, hvor børnene har været i behandling med phenobarbital.

AED kan ud over kendte somatiske systemiske bivirkninger give en lang række bivirkninger i forhold til adfærd og kognitive funktioner, f.eks. træthed, hyperaktivitet og ordmobiliseringsbesvær, hvoraf en del kan være vanskelige at adskille fra komorbiditet hos børn med epilepsi.

I den tidligere omtalte undersøgelse [17-19] fandt man, at børn, der var behandlet med AED, ratedes af forældre og lærere som havende flere adfærdsforstyrrelser, end børn, hos hvem behandling ikke var startet. Disse fund skulle dog ikke

ses som bivirkning af AED, idet forskellen mellem behandlede og ikkebehandlede børn allerede var til stede ved indgangen i studiet og før behandlingen. I en opfølgingsundersøgelse [19] fandt man fortsat ingen sammenhæng mellem AED-behandling og kognition eller adfærd (evidensklasse II).

I de øvrige prospektive kontrollerede studier (evidensklasse III) om komorbiditet i form af adfærdsforstyrrelser [26-28] fandt man ikke evidens for adfærdspåvirkning eller kognitiv påvirkning af den antiepileptiske behandling, som overvejende var carbamazepin eller valproat.

Lignede resultater for kognition og adfærd blev fundet i to studier, hvor børnene var undersøgt i forbindelse med ophør af behandling: I det ene [29] blev der foretaget en neuropsykologisk vurdering af anfaldsfri børn med epilepsi før og efter ophør med medicinsk behandling. Det var en multicenterkontrolleret nonrandomiseret klinisk undersøgelse. Børnene var i alderen 7-18 år og måtte ikke have andre neurologiske deficit end epilepsi. Børnene havde været anfaldsfri i mindst et år og ophørte med AED over en tremåneders periode. Neuropsykologisk vurdering blev foretaget før og fire måneder efter seponering. I den endelige undersøgelsen deltog i alt 83 børn og deres matchede kontrolpersoner. Behandlingen var carbamazepin (n = 56), valproat (n = 17) og phenytoin (n = 10). Den neuropsykologiske vurdering var i form af FePsy, en neuropsykologisk computertest. Man fandt, at den eneste forbedring efter ophør med medicin var psykomotorisk hastighed.

Fem år senere blev der publiceret en undersøgelse [30] af kognitive problemer hos den førnævnte gruppe børn. Der blev anvendt Holmfrid Quality of Life Inventory. I besvarelsen fra børnene med epilepsi var der efter ophør med medicin ingen forskel i score i forhold til kontrolbørnene, ud over en forbedring af træthed (*tiredness*). Derimod rapporterede mødrene, at der efter ophør med medicin var en signifikant bedring hos børnene med hensyn til opmærksomhed (*alertness*) og aktivitetsniveau (*activation*). Resultatet var uafhængigt af, hvilken medicin børnene havde fået. For de to undersøgelser er evidensklassen III.

For undersøgelser, hvori man vurderer ændring efter ophør med AED, er det et problem, at de ikke afslører effekter af behandlingen, der er potentielt kroniske, kumulative, kognitive eller adfærdsmæssige og ikke eller kun langsomt er reversible.

I en randomiseret, kontrolleret undersøgelse [31] af 64 børn i alderen 5-14 år med nydiagnosticeret epilepsi, blev børnene randomiseret til behandling med carbamazepin, phenytoin eller valproat. De fik foretaget kognitiv vurdering før behandling og mindst tre uger efter sidste anfald. Diagnosen blev stillet på mindst tre anfald, men ingen elektroencefalografi (eeg)-undersøgelse eller neuroradiologisk undersøgelse.

Børnene blev testet efter en måned, seks måneder og et år og på samme tidspunkt af dagen. Toogfyrre børn, 14 i hver behandlingsgruppe fuldførte undersøgelsen. Man fandt, at

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

carbamazepin i moderat dosering påvirkede hukommelsen, men ellers var der ingen forskelle (evidensklasse III).

Ved opfølgingsundersøgelsen [32] blev mødrene til børnene med epilepsi spurgt om børnenes adfærd ved anvendelse af Rutters A-skala og *self-administered dependency questionnaire*. Mødrene udfyldte også et spørgeskema om deres egen psykiske tilstand. Børnene, der var blevet behandlet med carbamazepin og valproat, havde nogle mindre adfærdsvanskeligheder efter en måneds behandling, men de svandt igen. Mødrene havde et usædvanlig højt niveau af ængstelse og depression i gennemsnit to måneder efter, at børnenes epilepsi var diagnosticeret (evidensklasse III).

Konklusion: Kognitiv og adfærdsmæssig påvirkning af AED synes at være begrænset ved monoterapi.

Der er ingen prospektive longitudinelle studier af de nyere antiepileptikas kognitive effekt på børn.

Psykosociale faktorer

Blandt børn med en nydiagnosticeret epilepsi og *epilepsy only* fandt man, at barnets tilpasning til den nye situation og behandlingen for en kronisk sygdom, var vigtig [17, 18]. Barnets holdning til sig selv var ligeledes relevant. Børn, som udtrykte en negativ holdning over for skolen, blev ratet af både forældre og lærere som havende flere adfærdsforstyrrelser end børn med en positiv attitude over for skolen. Undersøgelsen viste desuden, at børn med epilepsi følte sig mindre socialt accepterede i skolen end deres raske klassekammerater. Der var også sammenhæng mellem forældrenes evne til at fortsætte deres sædvanlige forælderrolle og psykopatologi hos børnene. Man konkluderede, at problemer (f.eks. skilsmissefamilier og svigtende forældreomsorg), der ikke var relateret til selve epilepsien, syntes at være væsentligt for risikoen for at blive opfattet som et adfærdsvanskeligt barn med epilepsi (evidensklasse II).

Denne undersøgelse sammen med den tidligere omtalte undersøgelse [32] tyder på, at der er en større hyppighed af dårlig kvalitet i forældre-barn-relationen, af depression hos mødrene og af problemer med familiefunktionen hos børn med epilepsi end hos andre børn.

Diagnosen epilepsi fremkalder sandsynligvis forældre-stress, og vanskeligheden ved at acceptere barnets diagnose synes at være relateret til øget forældrestress, som kan føre til et dårligere barn-forældre-forhold og psykopatologi hos børnene.

Resultaterne af undersøgelser har tydet på, at søskende til børn med epilepsi i sig selv har en større risiko for at få psykopatologi end børn fra den generelle population [8, 10, 33] (evidensklasse III). Der er behov for yderligere undersøgelser for at afgøre, om søskende til børn med epilepsi har en øget risiko.

Metodologisk er det vigtigt ved nye undersøgelser at have en præcis definition af familiefaktorer og børns psykopatologi. Det er tillige vigtigt, at grupperne er så store, at der kan

anvendes multiple regressionsanalyser eller strukturelle ekvationsmodeller, som er de statistiske analyser, der kan anvendes for simultanundersøgelse af indbyrdes afhængige faktorer. Det må anbefales ikke kun at anvende spørgeskemaer, men også at inkludere andre metoder, såsom interview og observation af den aktuelle forældreadfærd.

Konklusion: Resultaterne af to longitudinelle undersøgelser tyder på, at psykosociale faktorer, herunder belastning pga. barnets nydiagnosticerede epilepsi, kan spille en væsentlig rolle for udvikling af komorbiditet.

Sammenfattende

Der er for få undersøgelser om årsagerne til komorbiditeten til, at det kan afklares med rimelig sikker evidens. Dog synes psykosociale faktorer at være væsentlige, hvilket understreger nødvendigheden af grundig information og støtte til barnet med epilepsi og dets familie, inklusive søskende. Kognitiv og adfærdsmæssig påvirkning af AED (andre end phenobarbital) synes at være beskeden ved monoterapi. Der synes ligeledes at være beskeden sammenhæng mellem komorbiditet og epilepsirelaterede variable som debutalder, anfaldstype, eeg-forandringer og graden af anfaldskontrol. En ikkevisualiserbar cerebral dysfunktion kan formentlig være årsag til både kryptogen epilepsi og komorbiditet. Dette forhold er uafklaret.

Det er nødvendigt med prospektive longitudinelle RCT, som starter på diagnosetidspunktet, for at få en afklaring af ætologi til komorbiditet hos børn med epilepsi. Endvidere er der et stort behov for adækvate spørgeskemaer/undersøgelsesmetoder, med hvilke man på korrekt måde kan vurdere, hvilken indflydelse veldefinerede epilepsirelaterede variable og psykosociale faktorer har på udvikling af komorbiditet.

Korrespondance: Niels Henrik Rasmussen, Børneafdeling L, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: niras@gentoftehosp.kbhamt.dk

Antaget: 16. oktober 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatterne.

Litteratur

1. Rasmussen NH, Hansen LK, Sahlholdt L. Komorbiditet hos børn med epilepsi I: Adfærdsforstyrrelse, attention deficit and hyperkinetic disorder og intelligens. *Ugeskr Læger* 2007;169:1767-70.
2. Brent DA, Crumrine PK, Varma R et al. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy: a naturalistic follow-up. *Pediatrics* 1990;85:1086-91.
3. Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N et al. Late cognitive effects of early treatment with Phenobarbital. *Clin pediatr (Phila)* 1999;38:387-94.
4. Tonekaboni SH, Beyraghi N, Tahbaz HS et al. Neurocognitive effects of phenobarbital discontinuation in epileptic children. *Epilepsy Behav* 2006;8:145-8.
5. Riva D, Devoti M. Discontinuation of Phenobarbital in children, effects on neurocognitive behaviour. *Pediatr Neurol* 1996;14:36-40.
6. Meador KJ, Loring DW, Huh K et al. Comparative cognitive effects of anti-convulsants. *Neurology* 1990;40:391-4.
7. The impact of epilepsy. www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/impairments.cfm/maj 2006.
8. Austin JK, Harezlak J, Dunn DW et al. Behaviour problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics* 2001;107:115-22.
9. Austin JK, Dunn DW. Progressive behavioural changes in children with epilepsy. *Prog Brain Res* 2002;135:419-27.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

10. Austin JK, Dunn DW, Caffrey HM et al. Recurrent seizures and behaviour problems in children with first recognized seizures: a prospective study. *Epilepsia* 2002;43:1564-73.
11. Austin JK, Dunn DW, Johnson CS et al. Behavioural issues involving children and adolescents with epilepsy and the impact of their families: recent research data. *Epilep Behav* 2004;5(suppl 3):33-41.
12. Austin JK, MacLeod J, Dunn DW et al. Measuring stigma in children with epilepsy and their parents: instrument development and testing. *Epilepsy Behav* 2004;5:472-82.
13. Dunn DW, Austin JK, Huster GA. Behaviour problems in children with new-onset epilepsy. *Seizure* 1997;6:283-7.
14. Dunn DW, Harezlak J, Ambrosius WT et al. Teacher assessment of behaviour in children with new-onset seizures. *Seizure* 2002;11:169-75.
15. Dunn DW, Austin JK, Caffrey HM et al. A prospective study of teachers' ratings of behaviour problems in children with new-onset seizures. *Epilepsy Behav* 2003;4:26-35.
16. Shore CP, Austin JK, Musick B et al. Psychosocial care needs of parents of children with new onset seizures. *J Neurosci Nurs* 1998;30:169-74.
17. Ostrom KJ, Schouten A, Kruitwagen CL et al. Behavioural problems in children with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic epilepsy attending normal schools are in majority not persistent. *Epilepsia* 2003;44:97-106.
18. Ostrom KJ, Schouten A, Kruitwagen CL et al. Not only a matter of epilepsy: early problems of cognition and behaviour in children with "epilepsy only" – a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. *Pediatrics* 2003;112:1338-44.
19. Ostrom KJ, van Teeseling H, Smeets-Schouten A et al. Three to four years after diagnosis: cognition and behaviour in children with "epilepsy only". *Brain* 2005;128:1546-55.
20. Binnie CD. Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharges in children. *Brain Dev* 1993;15:23-30.
21. Marston DL, Besag F, Binnie CD et al. Effects of transitory cognitive impairment on psychosocial functioning of children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:574-81.
22. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Bakker DJ, Binnie CD et al. Psychological effects of subclinical epileptiform discharges on Scholastic skills. *Epilepsy Res* 1988;2:111-6.
23. Aldenkamp AP, Arends J, Truus CG et al. Acute cognitive effects of nonconvulsive difficult-to-detect epileptic seizures and epileptiform electroencephalographic discharges. *J Child Neurol* 2001;16:119-23.
24. Binnie CD. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol* 2003;2:725-30.
25. Aldenkamp AP, Beitler J, Arends J et al. Acute effects of subclinical epileptiform EEG discharges on cognitive activation. *Func Neurol* 2005;20:23-8.
26. Stores G, Williams PL, Styles E et al. Psychological effects of Sodium Valproate and Carbamazepine in epilepsy. *Arch Dis Child* 1992;67:1330-7.
27. Mandelbaum DE, Burack GD. The effect of seizure type and medication on cognitive and behavioural functioning in children with idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:731-5.
28. Williams J, Bates S, Griebel ML et al. Does short-term antiepileptic drug treatment in children result in cognitive or behavioural changes? *Epilepsia* 1998;39:1064-9.
29. Aldenkamp AP, Alpherts WCJ, Blennow G et al. Withdrawal of antiepileptic medication in children-effects on cognitive function: The Multicenter Holmfrid Study. *Neurology* 1993;43:41-50.
30. Aldenkamp AP, Alpherts WCJ, Sandstedt P et al. Antiepileptic drug-related cognitive complaints in seizure-free children with epilepsy before and after drug discontinuation. *Epilepsia* 1998;39:1070-4.
31. Forsythe I, Butler R, Berg I et al. Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin, and sodium valproate. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:524-34.
32. Berg I, Butler A, Ellis M et al. Psychiatric aspects of epilepsy in childhood treated with carbamazepine, phenytoin or sodium valproate: a random trial. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:149-57.
33. Hoare P. Psychiatric disturbance in the families of epileptic children. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:14-9.

Effekten af aromatasehæmmere på knoglemetabolismen

Stud.med. Lars Folkestad, reservelæge Jon Kroll Bjerregaard, reservelæge Nina H. Bjarnason & overlæge Kim T. Brixen

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M og Onkologisk Afdeling, og Rigshospitalet, Klinisk Farmakologisk Afdeling

Resume

Aromatasehæmmere (AH) øger den sygdomsfrie overlevelse hos patienter med hormonreceptorpositiv brystcancer. AH reducerer den endogene østrogensyntese med 50-90% og reducerer knoglemineraltætheden i modsætning til tamoxifen, som har en positiv effekt. Placebokontrollerede studier har ikke haft tilstrækkelig statistisk styrke til at belyse risikoen for frakturer, men AH øger frakturincidensen mere end tamoxifen. Vi foreslår, at *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA)-skanning bør tilbydes til postmenopausale kvinder, der starter på AH-behandling, og at man bør overveje anti-osteoporose behandling til de kvinder, der har osteoporose ved DXA-skanning.

Overlevelsen ved brystcancer er igennem de seneste årtier forbedret blandt andet på grund af forbedrede kirurgiske, radioterapeutiske og farmakologiske behandlingsmuligheder [1]. Dette aktualiserer spørgsmålet om, hvorvidt behandlingen medfører bivirkninger på lang sigt.

Hos ca. to tredjedele af patienterne med brystcancer er tumorerne østrogenfølsomme [2]. Adjuverende antiøstrogenbehandling med tamoxifen har i disse tilfælde været rutine. Tamoxifen er imidlertid uden effekt hos nogle patienter bl.a. pga. resistensudvikling i tumorcellerne [3]. Aromatasehæmmere (AH) reducerer den endogene østrogensyntese med 50-90%, og i studier har man påvist, at fem års behandling med AH øger den sygdomsfrie overlevelse signifikant og har færre bivirkninger end tamoxifen hos højrisikoreceptorpositive patienter [4-8]. I dag tilbydes patienter med receptorpositive tumorer således to et halvt års behandling med tamoxifen efterfulgt af to et halvt års behandling med AH. AH anvendes endvidere til patienter, der har receptorpositive tumorer og har haft recidiv efter den primære behandling.