

Risicofactoren voor het optreden van recidiefconvulsies na een eerste koortsconvulsie

M. OFFRINGA, G. DERKSEN-LUBSEN, P. M. M. BOSSUYT EN J. LUBSEN

INLEIDING

Het optreden van een convulsie bij koorts kan een eerste aanwijzing zijn van het bestaan van een infectie van het centrale zenuwstelsel of van een metabole ontregeling. Indien geen oorzaak voor een convulsie bij koorts kan worden gevonden, spreekt men van een koortsconvulsie.¹ Koortsconvulsies kunnen kort en gegeneraliseerd zijn, maar ook langdurig, meervoudig of focaal.

Van alle kinderen maakt 3-5% voor het 6e levensjaar ten minste één koortsconvulsie door.^{2,3} In verschillende onderzoeken is in de afgelopen 10 jaar het beloop na koortsconvulsies bestudeerd.^{2,6} Gebleken is dat voor kinderen na een 1e koortsconvulsie in het algemeen de prognose goed is, al is er in enkele klinische onderzoeken een vergrote kans op epilepsie gevonden.⁷ Het belangrijkste probleem is de hoge frequentie van recidiefconvulsies; 15% tot 85% recidieven zijn gerapporteerd.⁷ De kans op een recidief lijkt mede af te hangen van de aard van de 1e aanval, de leeftijd van het kind en de aanwezigheid van een positieve familie-anamnese voor convulsies.

Men kan kinderen met koortsconvulsies profylactisch behandelen met fenobarbital of valproïnezuur, waarbij echter de verwachte voordelen zullen moeten opwegen tegen de nadelen (bijwerkingen zoals gedrags- en ontwikkelingsstoornissen en gastro-intestinale problemen).^{8,9} In dit verband zal de clinicus primair zijn geïnteresseerd in het risico van frequente of bedreigende (langdurige) recidieven, waarbij er een kans is op blijvende neurologische schade. Over dit risico is echter weinig informatie beschikbaar. In eerdere follow-up-onderzoeken lag het accent vooral op het optreden van een 1e recidief. Bovendien werden gepostuleerde risicofactoren slechts afzonderlijk geëvalueerd in univariate analyses, terwijl het er in de kliniek juist om gaat deze in hun samenhang te beschouwen. Weinig is bekend over veranderingen van het risico op recidiefconvulsies in de tijd, na meerdere maanden zonder recidieven. Informatie hierover zou relevant kunnen zijn met betrekking tot het bepalen van een optimale behandelduur.

Het doel van dit onderzoek was om:

SAMENVATTING

Een vervolgonderzoek werd verricht bij 155 kinderen die wegens een 1e koortsconvulsie het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam bezochten. De kinderen werden niet profylactisch met anti-epileptica behandeld. De mediane follow-up-tijd was 38 maanden (27-60). Achtenvijftig kinderen (37%) maakten ten minste 1, 47 (30%) ten minste 2, en 27 (17%) 3 of meer recidieven door. De kans op recidieven was niet constant in de tijd: gedurende de eerste 6 maanden na de initiële convulsie was deze 20%, en gedurende het 2e halfjaar 11%. Een positieve familie-anamnese voor epilepsie of koortsconvulsies bleek samen te hangen met het optreden van meerdere recidiefconvulsies. Een lichaamstemperatuur boven de 40,0°C ten tijde van de 1e koortsconvulsie bleek een relatieve bescherming te geven tegen verdere convulsies. Door gebruik te maken van combinaties van relevante risicofactoren (leeftijd, familie-anamnese en kenmerken van de 1e koortsconvulsie) kon een groep kinderen met een kans van 48% op recidiefconvulsies-binnen-12-maanden worden onderscheiden van een groep met een recidiefkans van 15%, hetgeen van belang is voor het eventueel instellen van een profylactische behandeling.

- het aantal recidiefconvulsies na een 1e koortsconvulsie te bepalen,
- de relatie te onderzoeken tussen de risicofactoren en het optreden van recidieven, in samenhang met de aan- of afwezigheid van andere factoren, en
- de verandering van het herhalingsrisico in de tijd sinds de vorige convulsie vast te stellen.

PATIËNTEN EN METHODEN

Alle tevoren gezonde kinderen die de afdeling Eerste Hulp van het Sophia Kinderziekenhuis bezochten met een 1e koortsconvulsie tussen maart 1985 en maart 1987 werden in het onderzoek betrokken. Een koortsconvulsie was gedefinieerd volgens de National Institutes of Health-consensusdefinitie: '... an event in childhood or infancy, usually occurring between 3 months and 5 years of age, associated with fever but without evidence of intracranial infection or defined cause. Seizures with fever in children who have suffered a previous non-febrile seizure are excluded.'¹ Kinderen met een metabole ontregeling, meningitis, bekende neurologische afwijkingen of een achterstand in de ontwikkeling werden uitgesloten, evenals kinderen jonger dan 6 maanden of ouder dan 6 jaar. De lichaamstemperatuur werd gemeten bij binnenkomst op de afdeling Eerste Hulp, en kinderen met een temperatuur lager dan 38,5°C werden niet in het verdere onderzoek betrokken. Gegevens over mogelijke

Erasmus Universiteit, Centrum voor Klinische Besliskunde, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.

M. Offringa; dr. P. M. M. Bossuyt, besliskundige; prof. dr. J. Lubsen, klinisch epidemioloog.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Sophia Kinderziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Rotterdam.

Mw. dr. G. Derksen-Lubsen, kinderarts.

Correspondentie-adres: M. Offringa.

risicofactoren (de leeftijd en het geslacht van het kind, een positieve familie-anamnese van epilepsie of koortsconvulsies en het type aanval) werden verzameld uit de status en aangevuld tijdens follow-up. Indien een aanval langer had geduurd dan 15 min, focaal van aard was geweest of meerdere malen binnen 24 h was opgetreden, werd deze als een gecompliceerde aanval beschouwd.

Tussen 1 augustus en 1 oktober 1989 werden alle ouders of verzorgers na een schriftelijke aankondiging telefonisch benaderd. Zo nodig werd het actuele adres via het gemeentehuis achterhaald. Indien geen contact kon worden gelegd, werd de actuele huisarts benaderd. Tijdens het vervolcontact werd gevraagd naar het optreden van nieuwe convulsies, het type en het aantal aanvallen, en de tijdsintervallen tussen de aanvallen. Recidiefconvulsies die optraden bij een temperatuur lager dan 38,0°C werden als niet-febriële recidieven beschouwd.

De kans op recidiefconvulsies werd door middel van Kaplan-Meier-analyses bestudeerd;¹⁰ de 95%-betrouwbaarheidsintervallen werden berekend volgens Greenwood.¹¹ Per risicofactor werd het relatief risico op recidieven – de recidiefkans gegeven de aanwezigheid van de factor gedeeld door de recidiefkans bij afwezigheid van de factor – geschat met behulp van univariate proportional hazard-modellen volgens Cox.¹² Een relatief risico groter dan 1 duidt op een toegenomen risico, een relatief risico kleiner dan 1 duidt op een afgenomen risico. De onafhankelijke invloed van risicofactoren werd onderzocht in een multivariaat proportional hazard-model, waarbij de factoren stapsgewijs uit het model werden geëlimineerd indien bij gebruik van de 'partial likelihood ratio test' een p-waardelimiet van 0,10 werd overschreden.

Het gezamenlijk effect van alle op deze wijze geselecteerde risicofactoren werd onderzocht. Met de regressiecoëfficiënten uit het uiteindelijke Cox-model werd een risicoscore berekend voor elk kind. Patiënten werden vervolgens gerangschikt naar de hoogte van de risicoscore en verdeeld in 3 risicogroepen. Een score van 0 (bereikt als geen van de risico- of beschermende factoren aanwezig was) werd als 'gemiddeld risico' gedefinieerd; een score kleiner dan 0 als 'laag risico' (overwegend beschermende factoren aanwezig) en een score groter dan 0 als 'hoog risico' (overwegend risicofactoren aanwezig). Vervolgens werd in een gestratificeerde Kaplan-Meier-analyse de kans op recidieven onderzocht voor deze 3 risiconiveaus. Het verschil in leeftijd tussen kinderen met en zonder verdere convulsies werd getoetst met de t-toets na logaritmische transformatie van de waarden.¹³

RESULTATEN

Aanvankelijk werden 175 kinderen in het onderzoek opgenomen. Van hen bleken er 6 in aansluiting op hun 1e koortsconvulsie (een febriële status epilepticus) blijvende neurologische schade te hebben opgelopen. Zij werden niet verder onderzocht, evenals 6 andere kinderen van wie geen vervolggegevens konden worden verkregen. Acht kinderen waren direct na de 1e convulsie

behandeld met langdurige anti-epileptische profylaxe (fenobarbital of valproïnezuur); ook zij werden verder buiten beschouwing gelaten. Van de 155 overblijvende kinderen kon bij 139 contact worden gelegd met de ouders, bij 16 gevallen leverde de actuele huisarts de informatie. De mediane follow-up-tijd was 38 maanden (27-60). De kenmerken van de 1e koortsconvulsie zijn gegeven in tabel 1. Deze ging meestal samen met een bovenste-luchtweginfectie, een episode van diarree of kortdurende koorts zonder duidelijke oorzaak; alle 155 kinderen waren binnen enkele dagen opgeknapt zonder complicaties.

Recidiefconvulsies. Van de kinderen hadden 58 (37%) ten minste 1, 47 (30%) ten minste 2, en 27 (17%) 3 of meer recidieven doorgemaakt. In alle gevallen waren de ouders en de huisartsen in staat zich de gegevens van deze convulsies te herinneren. Er waren 5 niet-febriële recidieven. Deze 5 kinderen hadden een gecompliceerde 1e aanval gehad (duur langer dan 15 min, partiële aanval of aanval met meerdere convulsies binnen 24 h ('multipale' aanval)), en 4 hadden een temperatuur lager dan 40,0°C ten tijde van de 1e aanval. Alle 5 kinderen waren bij de 1e aanval jonger dan 30 maanden, 2 waren jonger dan 12 maanden. Slechts 1 kind maakte een gecompliceerd recidief door: tijdens het 1e recidief ontstonden meerdere convulsies achtereenvolgend. Geen enkel kind had neurologische schade overgehouden aan een recidiefconvulsie.

Recidiefkans in de tijd. De kans op verdere convulsies sinds de initiële koortsconvulsie, sinds het 1e recidief en sinds het 2e recidief zijn met hun 95%-betrouwbaarheidsintervallen weergegeven in figuur 1. De kans op recidieven was het hoogst in de eerste maanden na een aanval en bleek daarna snel te dalen: in de eerste 6 maanden was de kans 21%; na 6 maanden zonder recidieven was de kans verminderd tot 11% in het 2e halfjaar. Indien binnen 1 jaar geen recidiefaanvallen waren opgetreden was de kans op recidieven in de volgende 2 jaar 4% (zie figuur 1a). Na een 1e recidiefconvulsie was de kans op verdere recidieven 37% in de eerste 6 maanden en 22% in het 2e halfjaar (zie figuur 1b). Na een 2e recidief was in de eerste 6 maanden de kans op verdere convulsies 34%, in het 2e halfjaar nog 25% (figuur 1c).

Risicofactoren. De aanwezigheid van een 1e graad verwant met koortsconvulsies of epilepsie, en een initiële multipale aanval hingen samen met een verhoogd risico op recidiefconvulsies (zie tabel 1). In het multivariate model werden deze factoren geselecteerd als onafhankelijke voorspellende variabelen. Een leeftijd ouder dan 30 maanden en een lichaamstemperatuur van 40,0°C of hoger ten tijde van de 1e aanval hingen (weliswaar niet significant) samen met een verminderde kans op recidieven; ook deze 2 factoren werden in het multivariate model geselecteerd en bleken ook voorspellende variabelen voor 3 of meer recidieven. Figuur 2 toont de recidiefkans in de tijd voor kinderen met en zonder een positieve familie-anamnese en een hoge temperatuur ten tijde van de 1e aanval. Kinderen met 3 of meer recidiefconvulsies waren bij het 1e recidief significant jonger dan kinderen met 1 of 2 recidieven: mediaan 20 versus 28 maanden (p-waarde van het verschil: 0,01). De tijdsinter-

TABEL 1. Het relatieve risico van recidiefconvulsies bij 155 kinderen, die na de eerste convulsie niet waren behandeld (univariate en multivariate analyse)

kenmerken bij de 1e koortsconvulsie*	aantal 'at risk'	ten minste één recidiefconvulsie			≥ 3 recidiefconvulsies		
		aantal	relatief risico† (95%-BI)		aantal	relatief risico† (95%-BI)	
			univariate analyse	multivariate analyse		univariate analyse	multivariate analyse
geslacht							
meisje	65	24	rc		14	rc	
jongen	90	34	1,03 (0,61-1,73)	‡	13	0,63 (0,29-1,34)	‡
leeftijd bij 1e koortsconvulsie							
< 12 maanden	25	11	1,25 (0,64-2,46)	‡	7	1,56 (0,65-3,74)	‡
12-30 maanden	99	38	rc		18	rc	
≥ 30 maanden	31	9	0,68 (0,32-1,40)	0,43 (0,19-0,94)§	2	0,34 (0,08-1,47)	0,30 (0,07-1,25)
familie-anamnese§							
geen convulsies	128	39	rc	rc	18	rc	rc
epilepsie	7	5	3,76 (1,50-9,41)	3,62 (1,40-9,21)	3	3,46 (1,04-11,50)	5,04 (1,42-17,50)
koortsconvulsie	20	14	3,41 (1,87-6,24)	3,92 (2,08-7,27)	6	1,90 (0,77-4,72)	2,98 (1,23-7,18)
kenmerken van de 1e aanval							
duur ≤ 15 min	136	53	rc		24	rc	
duur > 15 min	19	5	0,74 (0,30-1,86)	‡	3	1,13 (0,34-3,76)	‡
gegeneraliseerd	147	55	rc		25	rc	
focaal	8	3	0,85 (0,27-2,72)	‡	2	1,49 (0,35-6,30)	‡
enkelvoudig	130	44	rc	rc	22	rc	
multipel¶	25	14	2,07 (1,13-3,76)	2,45 (1,27-4,64)	5	1,22 (0,46-3,23)	‡
lichaamstemperatuur							
< 40,0°C	96	41	rc		21	rc	rc
lichaamstemperatuur ≥ 40,0°C	59	17	0,63 (0,35-1,12)	0,46 (0,25-0,82)	6	0,57 (0,22-1,48)	0,47 (0,19-1,11)

* Dit zijn mogelijke risicofactoren voor een volgende.

† Relatief risico ten opzichte van referentiecategorie (rc) bepaald door een exponentiële transformatie van de regressiecoëfficiënt voor de mogelijke risicofactor uit univariate en multivariate 'proportional hazard'-modellen.

‡ Deze mogelijke risicofactor werd niet geselecteerd in het uiteindelijke multivariate proportional hazard-model.

§ Alleen 1e-graadfamilie.

|| p ≤ 0,05, significant verschil in risico ten opzichte van rc.

¶ Meerdere convulsies binnen 24 h.

vallen tussen de initiële koortsconvulsie en het 1e recidief en het 2e recidief verschilden niet tussen kinderen met 3 of meer recidiefconvulsies en kinderen met minder recidieven.

Risicoscore. Voor elk kind in het cohort werd een risicoscore berekend, gebaseerd op de regressiecoëfficiënten gevonden bij de multivariate analyse. Gewichten van de variabelen zijn gegeven in tabel 2, met als voorbeeld de berekende score voor 4 hypothetische kinderen. Patiënten werden verdeeld in 3 risicogroepen: 'laag' (n = 66), 'gemiddeld' (n = 47) en 'hoog' (n = 42). Figuur 3 toont de kans op recidieven in de tijd voor de 3 verschillende risicogroepen. Twaalf maanden na de initiële koortsconvulsie was er een cumulatieve incidentie van recidieven van 48% voor de 'hoge' risicogroep en van 15% voor de 'lage' risicogroep. De verschillen tussen de 3 groepen waren statistisch significant (log-ranktoets; p = 0,01). Slechts 4 van de 68 kinderen met een 'laag risico' kregen uiteindelijk 3 recidiefconvulsies.

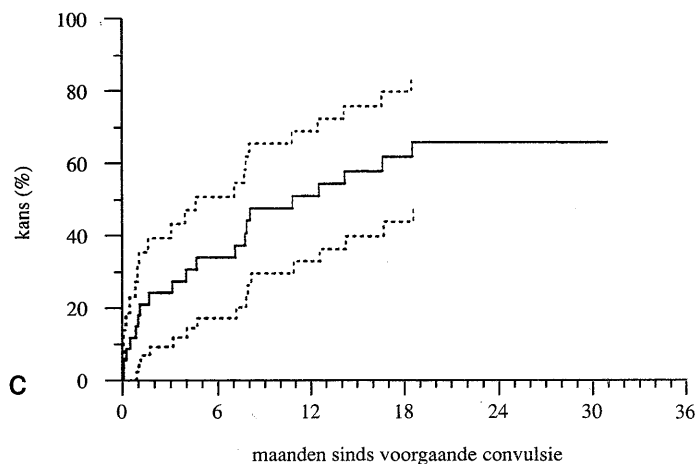
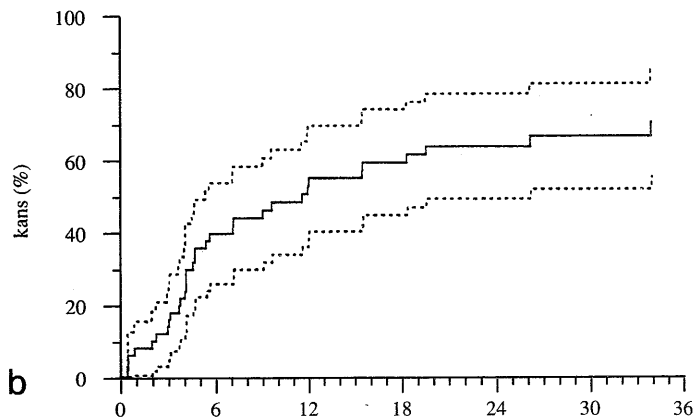
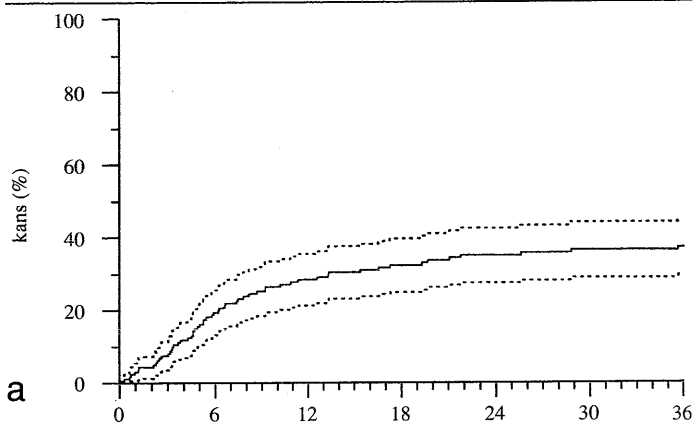
BESCHOUWING

Het doel van ons onderzoek was om bij kinderen die in verband met een 1e koortsconvulsie ons ziekenhuis bezoeken, de relatie tussen potentiële risico- of bescher-

mende factoren en de kans op recidiefconvulsies te bestuderen. Voorts werd de verandering van de recidiefkans bestudeerd als functie van de tijd verstreken sinds de initiële koortsconvulsie.

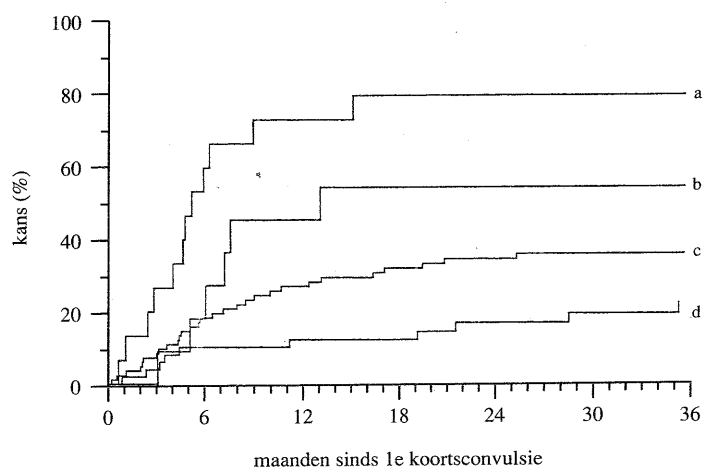
Het percentage kinderen met ten minste 1, ten minste 2, en 3 of meer recidieven was respectievelijk 37, 30 en 17; dit is consistent met de bevindingen in andere onderzoeken.¹⁴ Slechts in één ander klinische onderzoek wordt afzonderlijk gerapporteerd over het doormaken van 3 of meer recidieven; het percentage bedroeg 35.¹⁵ In populatie-onderzoeken zijn getallen tussen de 4,1% en 9% gevonden.^{2,3} Niet-febriële recidieven kwamen in ons onderzoek voor bij 3% van de kinderen. In andere klinische onderzoeken (met wisselende follow-up-tijd) zijn getallen van 2,6% tot 76,9% gevonden.⁷ In ons onderzoek werden kinderen met een tevoren bekende achterstand in de ontwikkeling of met neurologische afwijkingen – de voornaamste predictoren van epilepsie na initiële koortsconvulsies² – niet verder bestudeerd. De prognose van deze kinderen wordt voornamelijk bepaald door de aard en de ernst van hun neurologische afwijkingen, en deze zijn in de meeste gevallen moeilijk te vergelijken.

In een recent overzichtsartikel werden de belangrijkste



FIGUUR 1. Kans op recidieven van een koortsconvulsie voor kinderen die na de 1e convulsie niet waren behandeld, als functie van de tijd: de recidiefkans na de 1e koortsconvulsie (a; n = 155), na de 1e recidiefconvulsie (b; n = 58), en na de 2e recidiefconvulsie (c; n = 47). Weergegeven zijn Kaplan-Meier-curven met het 95%-betrouwbaarheidsgebied.

onderzoeken naar de recidiefkans en de betekenis van risicofactoren samengevat.¹⁴ Het effect van de risicofactoren, zoals gedefinieerd tijdens de National Institutes of Health-consensus bijeenkomst in 1980,¹⁶ werd beschouwd. Deze factoren zijn: een abnormale neurologische ontwikkeling, een 1e aanval die langer duurt dan 15 min of gepaard gaat met focale neurologische verschijnselen, een 1e graad familielid met epilepsie. De auteurs concludeerden dat met geen van de gepostuleerde risico-



FIGUUR 2. Kans op recidieven van een koortsconvulsie voor kinderen die na de 1e convulsie niet waren behandeld, met een positieve familie-anamnese en een lichaamstemperatuur < 40,0°C (a; n = 16); een positieve familie-anamnese en een temperatuur ≥ 40,0°C (b; n = 11); een negatieve familie-anamnese en een temperatuur < 40,0°C (c; n = 79); een negatieve familie-anamnese en een temperatuur ≥ 40,0°C (d; n = 49). Weergegeven zijn Kaplan-Meier-curven.

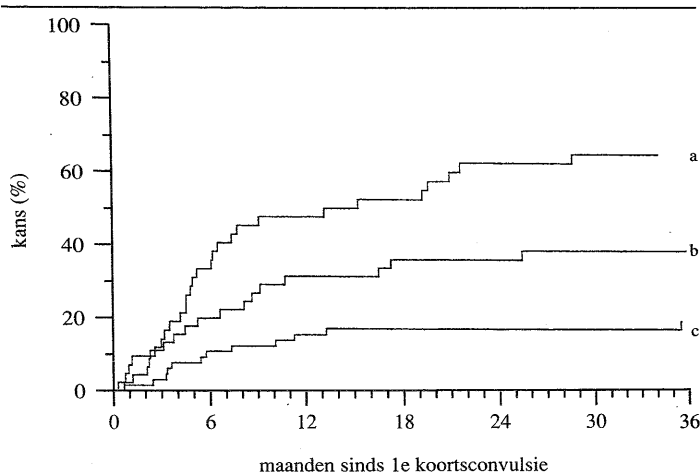
factoren een klinisch bruikbaar onderscheid kan worden gemaakt tussen kinderen met een grote kans en kinderen met een kleine kans op verdere convulsies, en dat de aanwezigheid van slechts 1 risicofactor een langdurige behandeling met anti-epileptische medicatie niet kan rechtvaardigen. Gesuggereerd werd dat meerdere factoren wellicht tegelijk invloed hebben; de onderzoekers waren echter met het gepubliceerde materiaal niet in staat om dergelijke gecombineerde effecten te onderzoeken. Zij besloten hun beschouwing met te stellen dat bij het selecteren van kinderen voor een langdurige anti-epi-

TABEL 2. Gewichten voor risicofactoren en beschermende factoren met betrekking tot het doormaken van ten minste 1 recidiefconvulsie; factoren geselecteerd op basis van de bevindingen in het multivariate Cox-regressiemodel. Risiconiveau voor 4 hypothetische kinderen A, B, C en D met (+) en zonder (-) de risicofactoren

factor*	gewicht†	kind			
		A	B	C	D
leeftijd ≥ 30 maanden	- 0,8	-	-	-	+
familie-anamnese epilepsie	+ 1,2	-	-	-	+
koortsconvulsie kenmerken van de 1e aanval	+ 1,3	-	-	+	-
multipel lichaamstempe- ratuur ≥ 40,0°C	+ 0,8	-	-	+	-
	- 0,7	-	+	-	+
totale risicoscore: risico-aanduiding		0 - 'gemiddeld'	- 0,7 'laag'	2,1 'hoog'	- 0,3 'laag'

* Indicatorvariabelen werden genoteerd als 0 = eigenschap afwezig; 1 = aanwezig.

† Gewicht: regressiecoëfficiënt gevonden in het multivariate Cox-model voor ten minste 1 recidiefconvulsie.



FIGUUR 3. Kans op recidieven van een koortsc convulsie bij kinderen, per 'risiconiveau' (het risiconiveau is bepaald aan de hand van de kenmerken aanwezig bij de 1e koortsc convulsie): grote recidiefkans (a; n = 42); gemiddelde recidiefkans (b; n = 47); kleine recidiefkans (c; n = 66).

leptische profylaxe vooral inzicht in de kans op veelvuldige recidieven is gewenst.¹⁴

In ons onderzoek hingen een multipale initiële koortsc convulsie en een positieve familie-anamnese voor convulsies samen met recidiefconvulsies (zie tabel 1). Een jonge leeftijd ten tijde van recidiefconvulsies bleek samen te hangen met het optreden van veelvuldige (≥ 3) recidiefconvulsies. Daarentegen gaven de tijdsintervallen tussen koortsc convulsies – in de klinische praktijk wordt vaak gestart met continue anti-epileptische profylaxe indien deze intervallen kort zijn – in dit onderzoek geen additionele informatie met betrekking tot de recidiefkans. Het lijkt derhalve bij het bepalen van de verdere prognose na een recidief zinvoller om in plaats van de tijd sinds de vorige aanval de bereikte leeftijd bij de nieuwe convulsie als maatgevend te beschouwen. Een langdurige of focale 1e koortsc convulsie, en zelfs een febrile status epilepticus (zonder neurologische restverschijnselen bij ontslag uit het ziekenhuis) hingen niet samen met een toegenomen recidiefkans. Deze bevindingen zijn consistent met de bevindingen in het eerder genoemde overzichtsartikel.¹⁴

Een lichaamstemperatuur van 40,0°C of hoger rond de initiële koortsc convulsie bleek samen te hangen met een verminderde kans op recidieven, evenals een leeftijd ouder dan 30 maanden. Het gevonden verband tussen de hoogte van de temperatuur en de kans op verdere convulsies is eerder gerapporteerd.⁵ Mogelijk beschermt bij kinderen met een positieve familie-anamnese een hoge temperatuur ten tijde van de 1e aanval tegen recidieven (zie figuur 2). Al deze bevindingen zijn te passen in een model van een verlaagde 'drempel' voor convulsies op een bepaalde leeftijd, welke zoals door anderen werd gesuggereerd,¹⁷ genetisch bepaald zou kunnen zijn.

Bij de keuze van de optimale behandelingsduur is de dalende kans op recidiefconvulsies na 6 maanden relevant. Deze daling lijkt zelfs sterker te zijn in groepen met een hoge

recidiefkans (zie figuur 2 en 3). Inzicht in dit 'recidiefpatroon' bij kinderen met een toegenomen risico is van belang bij het voorspellen van recidieven na een aantal maanden zonder aanval. Op grond van de resultaten van dit onderzoek zou men kunnen voorstellen om de continue profylaxe na 6 maanden uit te sluiten. De invloed van de profylactische behandeling op het optreden van meerdere recidiefconvulsies is helaas niet bekend: er zijn geen klinische trials gedaan.

Conclusies. Bij het instellen van een profylactische behandeling met anti-epileptische medicatie beperkt men zich bij voorkeur tot kinderen met een grote kans op veelvuldige of bedreigende recidiefconvulsies. Men behandelt deze kinderen liefst zo kort mogelijk, om ten koste van zo weinig mogelijk bijwerkingen 'maximale aanvalsvrijheid' te bereiken. Door informatie over relevante risicofactoren en beschermende factoren in combinatie te gebruiken kan men kinderen met een relatief geringe recidiefkans (hoge koorts, oudere kinderen) en kinderen met een relatief grote recidiefkans (positieve familie-anamnese, jonge kinderen) identificeren. Na een half jaar zonder recidieven is de recidiefkans in het algemeen gehalveerd, ook na een 1e recidief van een koortsc convulsie.

Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door financiële steun van de Sophia Stichting voor het Zieke Kind, het Academisch Ziekenhuis Rotterdam en het Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek. De auteurs danken mw.dr.H.A.van Steensel-Moll, kinderarts, voor commentaar bij het manuscript.

ABSTRACT

Risk factors for recurrent convulsions after a first febrile convulsion. – The results of a follow up study of 155 Dutch children who visited the emergency room of an urban paediatric hospital after experiencing their first febrile seizure are presented. Median follow up time was 38 months (range 27-60). Of these 155 initially untreated children 58 (37%) suffered at least one, 47 (30%) at least two and 27 (17%) at least three recurrent seizures. The recurrence hazard after any seizure was highest in the first six months, and dropped markedly after 6 months without seizures. The effect of the various postulated risk factors on the occurrence of any recurrent seizure and three or more recurrences was assessed. A first degree family history of febrile or nonfebrile seizures appears to be a predictor of multiple recurrences; an age of at least 30 months and a temperature of 40.0 °C or higher at the initial seizure are associated with a decreased risk. Several factors act together on the risk of recurrent seizures, sometimes in opposite directions. By considering the action of all relevant factors (age at onset, family history and features of the initial febrile seizure) subgroups of children with one year seizure recurrence rates as low as 15% and as high as 48% were identified.

LITERATUUR

- 1 Millichap JG. The definition of febrile seizures. In: Nelson KB, Ellenberg JH, eds. Febrile seizures. New York: Raven Press, 1981: 2.
- 2 Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978; 61: 720-7.
- 3 Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I. Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J* 1985; 290: 1307-10.

- ⁴ Knudsen FU. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1045-9.
- ⁵ El-Radhi AS, Banajeh S. Effect of fever of recurrence rate of febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1989; 64: 869-70.
- ⁶ Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987; 316: 493-8.
- ⁷ Ellenberg JH, Nelson KB. Sample selection and the natural history of disease. *Studies of febrile seizures. JAMA* 1980; 342: 1337-40.
- ⁸ Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Effectiveness and toxicity of phenobarbital, primidone, and sodium valproate in the prevention of febrile convulsions, controlled by plasma levels. *Epilepsia* 1984; 25: 89-95.
- ⁹ Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures - effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990; 332: 364-9.
- ¹⁰ Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 203-23.

- ¹¹ Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. New York: Wiley, 1980: 14.
- ¹² Cox DR. The analysis of binary data. London: Chapman & Hall, 1970.
- ¹³ Gardner MJ, Altman DG. Statistics with confidence. London: British Medical Journal Press, 1989: 24.
- ¹⁴ Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Leventhal JM. Predictors of recurrent febrile seizures: a meta-analytic review. *J Pediatr* 1990; 116: 329-37.
- ¹⁵ Tsuboi T. Seizures of childhood. A population-based and clinic-based study. *Acta Neurol Scand (Suppl)* 1986; 110: 1-237.
- ¹⁶ Anonymous. Febrile seizures: long term management of children with fever associated seizures. *Pediatrics* 1980; 66: 1009-12.
- ¹⁷ Aicardi J. Febrile convulsions. In: Aicardi J, ed. *Epilepsy in children*. New York: Raven Press, 1986: 212-31.

Aanvaard op 1 juli 1991

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie bij AIDS

R.H. ENTING, P. PORTEGIES, P.R. ALGRA, J. VALK EN J.M.A. LANGE

INLEIDING

Neurologische complicaties treden op bij meer dan 70% van de patiënten die voldoen aan de Centers for Disease Control (CDC)-criteria voor het stellen van de diagnose 'acquired immune deficiency syndrome' (AIDS).^{1,2} Bij 10% van de personen die geïnfecteerd zijn met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) is een neurologische complicatie de eerste manifestatie van de ziekte AIDS.³

Eén van de virale opportunistische infecties die kunnen optreden in het verloop van de HIV-infectie is progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). De prevalentie van PML bij patiënten met AIDS schommelt tussen 1 en 4%.⁴ Aanvankelijk werd deze zeldzame ziekte vooral beschreven bij hematologische maligniteiten, waarbij, evenals bij AIDS, de cellulaire immuniteit gestoord is.⁵

PML is een subacuut verlopende, demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel, veroorzaakt door een DNA-virus uit de Papova-groep, het zogenoemde JC-virus.⁵⁻⁷ JC zijn de initialen van de eerste patiënt bij wie het virus werd geïsoleerd. Bij 70% van de volwassenenpopulatie zijn antistoffen tegen het virus aantoonbaar; seroconversie treedt meestal op vóór het 14e levensjaar.⁸ Na de primaire infectie, waarvan de klinische verschijnselen niet goed bekend zijn, blijft het JC-virus onder meer in de nier latent aanwezig.⁹ Bij patiënten met PML is het virus ook in B-lymfocyten in beenmerg en milt aangetoond.¹⁰

SAMENVATTING

Onderzocht werd of er een patroon is van afwijkingen bij neurologisch onderzoek en beeldvormende diagnostiek op grond waarvan men de waarschijnlijkheidsdiagnose progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) kan stellen en tevens hoe het beloop hiervan is bij met HIV geïnfecteerde patiënten. Van de 500 met HIV geïnfecteerde patiënten die in de periode september 1982-mei 1991 in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam door de afdeling Neurologie in consult waren gezien, was bij 14 patiënten de waarschijnlijkheidsdiagnose 'PML' gesteld. Van hen werden retrospectief klinische verschijnselen, bevindingen bij aanvullend onderzoek (liquor cerebrospinalis en beeldvormend onderzoek) en beloop geanalyseerd.

Bij alle patiënten was er sprake van langzaam progressief verlopende focale neurologische verschijnselen. Onderzoek van de liquor cerebrospinalis bij 13 patiënten leverde geen of slechts specifieke afwijkingen op. Computertomografie van de hersenen toonde bij alle patiënten hypodense focale afwijkingen, vooral gelokaliseerd in de witte stof van de hersenen, zonder massawerking en slechts bij 1 aankleurend na contraststoftoediening. Kernspintomografie van de hersenen bij 13 patiënten toonde haarden van verhoogde signaalintensiteit in de witte stof, en bij 10/13 tevens in de grijze stof, zonder massawerking en bij 2/13 met minimale aankleuring na contraststoftoediening. Bij 7 patiënten werd neuropathologisch onderzoek verricht; hierbij werd de diagnose steeds bevestigd.

Bij patiënten met AIDS kan men op grond van neurologisch onderzoek en aanvullend onderzoek (vooral CT-scan en MRI van de hersenen) de waarschijnlijkheidsdiagnose 'PML' stellen. Neuropathologisch onderzoek blijft echter de gouden standaard. Het beloop is gewoonlijk progressief. De meeste patiënten overlijden binnen het jaar.

Academisch Medisch Centrum, AIDS-afd. en afd. Neurologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

R.H. Enting, assistent-geneeskundige; P. Portegies, neuroloog; dr. J.M.A. Lange, internist.

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Radiodiagnostiek, Amsterdam.

P.R. Algra en prof. dr. J. Valk, radiologen.

Correspondentie-adres: P. Portegies.

Er wordt verondersteld dat geïnfecteerde mononucleaire cellen het virus naar de perivasculaire ruimten in de hersenen transporteren.¹⁰ Van daaruit worden oligodendrocyten, maar mogelijk ook astrocyten geïnfecteerd.