



关于 Dravet 综合征 诊断和管理的国际共识

原文地址:<https://doi.org/10.1111/epi.17274>

[HTTP://WWW.DRAVETSYNDROME.ORG.CN](http://www.dravetsyndrome.org.cn)

摘要

目标

针对 Dravet 综合征 (DS) 的药物新近获批、疾病修正疗法逐渐出现。在此背景下，本研究旨在汇集经验丰富的医生和照护者的意见，形成对 DS 诊断和管理的最佳共识。

方法

召集形成了本次研究的核心工作小组，由六位公认在 DS 方面专业出众的医生和两位来自 Dravet 综合征基金会 (Dravet Syndrome Foundation) 的代表组成。该核心小组系统总结了现有文献（聚焦临床表现、共患病、维持疗法和急救治疗、以及不断发展的疾病修正疗法），并提名了专家小组，由 31 名成员组成（专家组的广泛国际代表性得到保证），专家小组通过了两轮的德尔菲法调查，获得了对 DS 诊断和管理的共识。

结果

专家组达成了强烈共识，即 2-15 个月大的婴儿，在没有其他诱因的情况下，发热或接种疫苗后出现第一次长时间的半侧阵挛性癫痫发作或第一次惊厥性癫痫持续状态，应当进行 DS 相关的基因检测。专家组对随着时间推移出现特定共患病方面达成了一致意见，但在对其最佳的管理实践上共识稍弱。在所合适的一线至三线维持疗法上也达成了一致，其中包括了新近批准的药物。同时认为如果疾病修正疗法被证明在控制癫痫发作和 / 或减少共患病方面安全有效，可值得推荐，但对应何时起使用这些疗法却共识稍弱，相比之下，照护者比医生更为保守。

重要性

这份《DS 国际共识》由来自全球的经验丰富的照护者和医生发表意见，涵盖 DS 最新的治疗进展和不断发展的疾病修正疗法，对 DS 的影响、治疗目标和最佳管理策略进行了有力的概述。

关键字

大麻二酚、发育性癫痫性脑病、疾病修正疗法、芬氟拉明、SCN1A、司替戊醇

关键点

- Dravet 综合征是一种早发的发育性癫痫性脑病，伴有耐药性癫痫发作和多种共患病。
- 发育正常的 2-15 个月大的儿童，若在接种疫苗或发热后出现长时间的半侧阵挛性癫痫发作或病因不明的局灶性 / 全面性癫痫持续状态，建议对其进行基因检测。
- 可以考虑将丙戊酸、氯巴占、司替戊醇和芬氟拉明作为治疗 DS 引起的癫痫发作的一线或二线维持疗法。
- 一些疾病修正疗法正在临床开发中，只要被证明为安全有效，则有共识建议 Dravet 综合征患者使用。

1 简介

Dravet 综合征 (DS) 是一种婴儿期起病的发育性癫痫性脑病，伴有终生耐药性癫痫发作和多种共患病，包括智力障碍、行为问题、睡眠障碍和步态问题。几乎所有的病例都是由 *SCN1A* 的致病变异导致 Nav1.1 (钠通道的 $\alpha-1$ 亚基) 的单倍剂量不足所致。¹

之前来自北美²和欧洲³的专家共识文件对治疗方案作了总结；然而，它们的发布都早于最近批准上市的三种 DS 专用疗法，分别是：药用级大麻二酚 (Epidiolex, Epydiolex)⁴，美国食品和药物管理局 (FDA) 于 2018 年 6 月批准，欧洲药品管理局 (EMA) 于 2019 年 9 月批准；芬氟拉明^{5,6}，2020 年 6 月被 FDA 批准，并于 2020 年 12 月被 EMA 批准；以及司替戊醇，⁷ 早之前已在许多欧洲国家上市，直到 2018 年 8 月，被 FDA 批准。

此外，疾病修正疗法 (DMTs) 也即将问世。STK-001 是一种反义寡核苷酸，可将 Nav1.1 恢复到野生型水平，并减少 Dravet 小鼠的癫痫发作和死亡率，⁸ 目前正在进行人体试验。基因疗法也在开发之中。ETX-101 是一种腺病毒载体，含有一种设计用于上调 *SCN1A* 的转录因子，加上高度保守的人类调控序列，将表达限制在 γ -氨基丁酸 (GABA) 抑制性神经元上，使得 Dravet 小鼠的癫痫发作明显减少，猝死风险降低，^{9,10} 并可能很快开始人体试验。

在新批准的治疗方法的背景下，我们的研究旨在汇集经验丰富的医生和照护者的意见，形成对 DS 诊断和管理的最佳国际共识。我们还旨在明确 DMTs 的潜在作用，如果这些药物被证明是安全、效果明显的。

2 材料和方法

本研究设想是由 Dravet 综合征基金会的执行董事和科学董事 (DSF; M. A. M. 和 V. H.) 提出的，并与 E. C. W. 讨论后决定。

2.1 确定核心工作小组

召集了一个核心工作小组，由六位公认在 DS 方面专业出众的医生组成，其中四位是 DSF 医学顾问委员会的成员 (K. G. K.、I. E. S.、J. S.、E. C. W.)，三位在北美以外的地方执业 (R. N.、I. E. S.、J. W.)，还有两位 DSF 代表 (M. A. M.、V. H.)。这个核心工作小组回顾了现有的文献，创建了最初的德尔菲法调查方案，并提名了来自世界各地的医生和照护者作为专家小组成员。

2.2 文献综述

确定了五个重点领域：(1) 临床表现 (包括癫痫症状学、脑电图 [EEG]、磁共振成像 [MRI] 和遗传研究)；(2) 共患病 (认知、行为、自闭、步态、睡眠、其他医疗问题、癫痫猝死 [SUDEP] 和死亡、疫苗接种)；(3) 维持疗法 (药物、饮食、手术、神经调节)；(4) 疾病修正疗法；以及 (5) 急救疗法、癫痫持续状态的管理和过渡至成人护理。核心工作小组的两名医

生成员总结了每个领域直至 2021 年 4 月的文献，并将整理好的、有参考出处的文献综述发给整个核心小组以征求反馈意见，经过修改后的最终总结发送给了所有的专家小组成员，以完成调查。

2.3 建立专家小组

核心工作组成员提名了在 DS 临床管理方面有公认专长的医生加入专家小组。被提名人来自全球各地，每个地区的配额如下：欧洲 / 英国 (n=6)，北美洲 (n=5)，南美洲 / 中美洲 (n=2)，亚洲 (n=4)，非洲 (n=1)，澳大利亚 / 新西兰 (n=2)。核心工作小组成员对每个地区的被提名医生进行匿名排名，排名靠前的候选人被邀请加入专家小组。为了提高多样性，来自同个医疗机构的专家小组成员不超过一名，同时确保每个区域的国别代表性。所有医生都接受了参与邀请。核心工作组的成员（除研究主理人 E.C.W. 和 V.H. 外）也纳入成为专家小组成员。

照护者专家小组成员是由 DSF 基于与其他国际 DS 患者组织团体的联系而挑选出来的，包括来自欧洲 / 英国 (3 名)，北美洲 (3 名)，亚洲 (2 名)，南美洲、非洲和澳大利亚 / 新西兰各 1 名。

在第一轮德尔菲法调查中，每个专家小组成员都被问及他们与 DS 患者一起工作 / 照顾 DS 患者的时间。医生被问及他们既往和目前在管理的 DS 患者的数量，以及他们是否只看儿童，只看成人，或两者都看。照护者被问及他们熟悉的 DS 患者有多少人。

2.4 德尔菲法调查问卷

采用了两轮德尔菲法调查¹¹。第一份问卷由研究主理人根据文献综述和核心工作小组的反馈创建，并通过 Survey Monkey 链接发送给专家小组。专家组成员被要求根据文献综述和他们自己的专业知识来回答问题，并在 4 周内完成每一轮调查。期间会对专家发出两次回答提醒。

照护者和医生收到的德尔菲法调查问卷是类似的；不过，侧重于特定实验室研究结果题目只会发给医生。第一轮调查内容由以下组成：

- 文献阅读总结显示的共识。专家小组每人根据自己对该条共识表述的整体赞同程度打分，从 1 到 9，其中 1 代表非常不同意，9 代表非常同意，还有一个选项是“无意见”。本调查鼓励专家对这些表述开展自由的文字评论，特别是当对其打分小于等于 6 时。
- 开放式问题。专家小组被要求对特定的临床表现，评估自己认知范围内，这类病例大概占多少，并对特定问题自由提供文字答案（定义癫痫控制的标准、何时应更换药物、最佳的一线 and 二线疗法、手术疗法的经验、神经调节、疾病修正疗法的预期益处、过渡至成人护理）。
- 对具体药物进行评级，依据其对特定发作类型的疗效、耐受性和应答的持久性。

研究主理人对结果进行整理，评估第一轮中没有达成共识的领域，根据专家小组各成员意见（适当地）完善对共识的表述，并将这些表述纳入第二轮意见征集。此外，根据第一轮开放式问题得到的征集，在第二轮新提出了多个额外表述。

只对目标群体中有一半以上人回答，即至少有 11 名医生、至少 5 名照护者回答的问题，才考虑确认该共识。无回答或“无意见”被统一视为“无回答”。若对该表述评分 7 分或更高的小组成员占比 80% 或以上时，则定义为强烈共识；若将该表述评为 7 分或更高的小组成员占比 67% 或以上时，则定义为中等共识；没有达到上述水平的表述被认定为“无共识”。

3 结 果

所有医生（n=20）和 11 名照护者中的 9 名参加了两轮德尔菲法调查。一位照护者只参加了第一轮，另一位没有参加任何一轮。90% 的医生和 89% 的照护者有 10 年以上的工作经验，所有人都有 5 年以上的 DS 工作经验。

3.1 临床表现、癫痫发作和诊断性检查

表 1 总结了就 DS 的临床表现达成的共识。对于发育正常的 2-15 个月大的儿童，在接种疫苗或发热的情况下，出现一次病因不明的长时间（5-29 分钟）半侧阵挛性癫痫发作或局灶性 / 全面性癫痫持续状态（ ≥ 30 分钟），应进行遗传学研究（强）。对以下情况进行基因检测的共识为中等：（1）2-5 个月的儿童出现一次与发热或接种疫苗有关的长时间全面强直阵挛性发作；（2）6-15 个月的儿童在接种疫苗后出现一次长时间的全面性惊厥性癫痫发作（5-29 分钟）；或（3）2-15 个月的儿童出现一次无热性惊厥性癫痫持续状态或一次长时间的无热性半侧阵挛性癫痫发作。

对于病因不明的反复发作的儿童，基因检测适用于 2-15 个月大的反复长时间局灶性 / 全面性惊厥性癫痫发作，伴或不伴发热的儿童（包括癫痫持续状态；强），

6-15 个月大，在无热状态下出现反复短暂半侧阵挛性癫痫发作的儿童（强），以及 2-15 个月大，伴或不伴发热下，出现反复短暂半侧阵挛性癫痫发作的婴儿（中）。

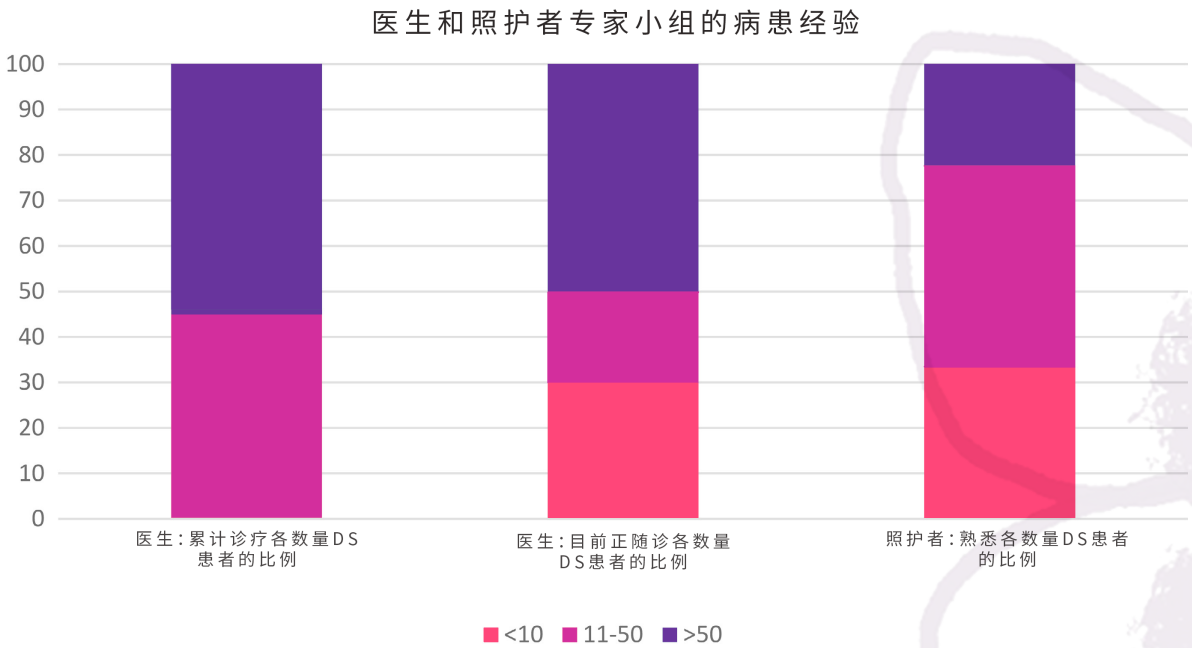


图 1 显示了小组成员所护理的病例比例。在医生中，15 人（75%）主要看儿童，4 人（20%）同时看成人和儿童，1 人（5%）只看成人。

表 1. 临床表现：对于发育正常的儿童，如果出现不明原因的以下发作类型的癫痫发作（磁共振成像正常，实验室检查正常，± 脑脊液检查正常），应进行基因检测以排除 DS。

癫痫发作	2 - 5 个月大			6 - 15 个月大		
	无热	有热	接种疫苗后	无热	有热	接种疫苗后
单次发作						
长时间（5-29 分钟）GTCS	63% ^a	74% ^b	74% ^b	63% ^a	58% ^a	68% ^b
长时间（5-29 分钟）半侧阵挛性癫痫发作	68% ^b	84% ^c	95% ^c	68% ^b	84% ^c	89% ^c
局灶性 / 全面性惊厥性癫痫持续状态（≥ 30 分钟）	74% ^b	84% ^c	89% ^c	74% ^b	84% ^c	89% ^c
反复发作						
反复短暂（<5 分钟）的惊厥性癫痫发作	63% ^a	58% ^a		58% ^a	58% ^a	
反复短暂（<5 分钟）的半侧阵挛性癫痫发作	68% ^b	74% ^b		79% ^b	79% ^b	
反复长时间局灶性 / 全面性惊厥性癫痫（5-29 分钟）	89% ^c	100% ^c		84% ^c	95% ^c	
反复局灶性 / 全面性惊厥性癫痫持续状态（≥ 30 分钟）	89% ^c	95% ^c		89% ^c	95% ^c	

表 2 总结了有关癫痫发作类型、随时间演变和诊断性检查的共识。5 岁以下的患者中，超半数出现会肌阵挛和伴有意识减低的局灶性发作（强至中度）。虽然有些发作类型会随着时间的推移而减少，但在大多数成年患者中，短暂的全面强直阵挛性发作仍然存在（强）。SCN1A 的致病变异存在于 85% 以上的病例中（强）。最初的 MRI 是正常的，但少数病例随着时间的推移出现不同程度的皮层萎缩或海马硬化（强）。EEG 在 12 月龄前通常是正常的，但到 5 岁时，大多数病例表现为背景活动减慢和癫痫样放电（强）。捕捉到的癫痫发作会有独特的 "假性泛化" 和 "不稳定" 的情况（强）。

表 2. 关于癫痫发作类型及其随时间演变和诊断性检查的共识

其他癫痫发作类型：频率和发病年龄

肌阵挛发作

- 见于 50-90% 的病例（**医生**：n=19, 84%；**照护者**：n=7, 71%）。
- 通常在 1-3 岁之间开始（**医生**：n=19, 89%；**照护者**：n=6, 67%），但所有回答的医生和 4/5 的照护者都表示也可能在出生后的第一年内就出现。

失神发作

- 对于是否在大多数病例中观察到，（**医生或照护者**）没有共识。
- 通常在 1-5 岁之间开始（**医生**：n=19, 89%；**照护者**：n=5, 80%），但 53% 的医生和 1/3 的照护者在回答时表示可以在出生后第一年开始。

伴有意识减低的局灶性发作

- 在一半以上的病例中出现（**医生**：n=19, 74%；**照护者**：n=5, 100%）。

表 2. (续)

- 一般来说，起病于 1-5 岁之间（医生：n=14，86%；照护者^a n=4，75%），但 57% 的医生和 1/3 的照护者表示可以在出生后第一年开始。

失张力发作

- 在少于一半的病例中出现（医生：n=19，100%；照护者^a n=2，100%）。
- 一般来说，起病年龄在 1-5 岁之间（医生：n=14，93%；照护者^a n=1，100%），但 8% 的医生和 1/3 的照护者表示可以在出生后第一年开始。

强直发作

- 在少于一半的病例中出现（医生：n=19，79%）；在一半以上的病例中出现（照护者：n=6，83%）。
- 对于典型的起病年龄（医生或照护者）没有共识，只有 7% 的医生但 4/4 的照护者表示可以在出生后第一年开始。

非惊厥性（意识减弱）癫痫持续状态

- 见于 10%-49% 的病例（医生：n=19，84%；照护者^a n=4，50%）。
- 通常是在生命的第一个十年开始（医生：n=14，93%；照护者^a n=2，100%），但只有 29% 的医生和 0/2 的照护者表示可能在生命的第一年开始。

持续至成年期的癫痫发作类型

- 肌阵挛发作：
 - a. 持续至成年的病例不足一半（医生：n=14，86%；照护者：n=6，50%）
- 失神发作：
 - a. 持续至成年的病例不足一半（医生：n=14，86%；照护者：n=6，67%）
- 失张力发作：
 - a. 持续至成年的病例不足一半（医生：n=14，100%；照护者：n=5，100%）
- 强直发作：
 - a. 持续至成年的病例不足一半（医生：n=15，80%）
 - b. 持续至成年的病例超过一半（照护者：n=7，71%）
- 短暂的（<5 分钟）全面强直阵挛性发作：
 - a. 持续至成年的病例超过一半（医生：n=15，93%；照护者：n=7，86%）
- 伴意识减低的局灶性发作：
 - a. 没有共识（医生或照护者）
- 短暂的（<5 分钟）局灶性运动性发作：
 - a. 没有共识（医生）
 - b. 持续至成年的病例不足一半（照护者：n=6，67%）
- 长时间（5-29 分钟）惊厥性发作：
 - a. 持续至成年的病例不足一半（医生：n=14，86%；照护者：n=7，71%）
- 惊厥性癫痫持续状态（≥ 30 分钟）：
 - a. 持续至成年的病例不足一半（医生：n=15，93%；照护者：n=6，100%）
- 非惊厥性癫痫持续状态：
 - a. 持续至成年的病例不足一半（医生：n=14，100%；照护者^a：n=3，67%）

基因检测

- 在癫痫基因包检测费用与单 *SCN1A* 基因靶向检测价格相近的情况下，首选对疑似 DS 的幼儿进行癫痫基因包检测研究遗传学情况（医生：n=20，90%）。
- 在 >85% 的 DS 患者中检测到 *SCN1A* 致病变异（医生：n=19，95%）。

表 2. (续)

神经影像学

- 脑部 MRI 在诊断时通常是正常的 (医生: n=19, 100%)。
- 随着时间的推移, 在 MRI 上可以看到不同程度的皮层萎缩; 然而, 因为通常不对 DS 患者进行连续的 MRI 检查, 以上改变可能不被识别 (医生: n=20, 85%)。
- 在少数病例中, 随着时间的推移可能出现海马硬化 (医生: n=19, 100%)。

脑电图

- 除了发作后慢波之外, 12 个月以下的脑电图背景通常是正常的 (医生: n=19, 100%)。
- 在 5 岁及以上患者中, 大多数都存在背景活动减慢 (医生: n=19, 89%)。
- 在 12 月龄前的病例中, 只有不到一半的病例出现发作间期放电 (医生: n=19, 95%)。
- 到 5 岁时, 多数病例都会出现发作间期放电 (医生: n=19, 100%)。
- 发作间期的放电可能是局灶性的、多灶性的和 / 或全面性的 (医生: n=19, 100%)。
- 多达一半的 DS 患者在病程中的某一时刻在脑电图上出现光敏反应。以上发现可能与年龄有关, 并随着时间的推移而减弱 (医生: n=20, 80%)。
- 捕捉到的癫痫发作常常是“假性泛化”的, 也就是说, 在临床上是局灶性发作, 脑电图上早期可能显示出双侧的异常放电, 或者在发作起始时看起来是双侧, 后来演变为非对称性并保持 (医生: n=18, 94%)。
- 捕捉到的癫痫发作可能是“不稳定的”, 即癫痫样放电在区域上发生变化, 在单次发作中从一个脑区移到另一个脑区 (医生: n=17, 88%)。
- 少数患有 DS 的青少年可能在睡眠中出现双额棘慢波, 并伴有全面性多棘波, 这与轴性强直发作相关 (医生: n=18, 67%)。

注意事项

- 粗体非斜体文字表示强烈共识; 粗体斜体文字表示中等程度共识; 常规 (非粗体或斜体) 文字表示没有共识。
- 缩略语。DS, Dravet 综合征; EEG, 脑电图; MRI, 磁共振成像。
- ^a 超过 50% 的小组成员未对该表述作意见答复, 视作没有确定共识。

3.2 共患病、疫苗接种建议和向成人护理过渡

一般认为, 在 18 月龄前的发育是正常的, 尽管这期间可能会发现有轻微的发育迟缓 (医生: 强; 照护者: 中等), 但智力障碍通常在 3 岁左右出现, 并随着时间的推移变得更加明显 (医生和照护者: 强; 表 3)。

大多数儿童到学龄期都有注意力问题 (医生和照护者: 强), 精神兴奋性药物被认为是安全的 (医生: 强)、有效的 (医生: 中)。内化问题, 如抑郁和焦虑, 随着年龄的增长而更加普遍, 并存在于大多数成年人 (医生和照护者: 强)。在自闭症特征的普遍性方面, 医生和照护者存在分歧; 照护者报告大多数儿童都有自闭症状 (强), 而医生则表示大多数儿童没有自闭症特征 (中)。

步态问题 (共济失调或蹲伏步态) 见于半数学龄儿童和大多数青少年和年轻成人 (强), 在成年后可能有类似于帕金森病的特征。对最佳治疗方法的共识不足, 据反馈, 物理治疗或卡比多巴 - 左旋多巴获益情况仅为中等。

大多数人都会出现睡眠问题 (强); 然而, 最佳的管理方法却不明确。大多数小组成员都有使用褪黑素的经验, 少数人有使用可乐定的经验, 还有极少数人有使用其他药物的经验。大多数受访者认为褪黑素和可乐定都有一定的效果。

当确诊 DS 时，必须给患者家属开展 SUDEP 重大风险的咨询（强）。关于使用癫痫监测设备，照护者反馈的实际使用情况比医生反馈的要更高。照护者和医生对此类设备检测癫痫发作的有效性的评分分别为 7（四分位数间距 [IQR]=6-9）和 6（IQR=5-7），评分标准为 1-9，其中 1 为无益，9 为益处显著。

DS 患者应接受所有常规疫苗（医生：强；照护者：中），每年一次的流感疫苗（医生和照护者：中），以及新冠疫苗（医生：强；照护者：中）。为减少与疫苗相关的发热风险，建议使用退烧药（强）。但对在疫苗接种前后使用额外的抗癫痫药物，医生没有达成共识，照护者对此存在中等的反对共识。

关于过渡到诊治成人癫痫的医生，医生和照护者都认为以下很重要：有一位知识丰富的成人癫痫医生、儿科和成人医生在过渡期间保持清晰的沟通、教育家庭进行渐进式的护理过渡，儿科医生应制定详细的过渡文件（强）。顺利过渡的障碍包括：缺乏具有 DS 专业知识的成人医生（强），在成人环境中缺乏适当的基础条件来提供全面护理（强），父母或照护者参与成人患者临床决策的机会受限（照护者：中；医生：没有共识），以及家庭不愿意过渡，因为他们与儿科团队已建立了亲密联系（医生：中；照护者：没有共识）。

表 3. 共患病、发育、疫苗接种建议和过渡期

发育

- 在 18 月龄前，发育通常是正常的，尽管在少数情况下，在这之前可能会发现轻微的发育迟缓（医生：n=20, 90%；照护者：n=10, 70%）。
- 轻微的迟缓通常在 18 至 36 月龄之间明显（医生：n=19, 100%；照护者：n=9, 78%）。
- 大多数 3 岁及以上的儿童存在智力障碍（发育商 <70）（医生：n=19, 95%；照护者：n=9, 89%）。
- 智力障碍的程度随着时间的推移而恶化，大多数年轻的成年人有中度到重度的智力障碍（医生：n=19, 95%；照护者：n=9, 89%）。
- 大多数儿童表现出发育停滞（缺乏进步或进步较慢），而不是真正的退化（技能丧失；医生：n=19, 95%；照护者：n=9, 89%）。
- 在少数情况下，长时间的发热性癫痫持续状态后可发生脑病和退化（医生：n=19, 100%；照护者：n=9, 78%）。
- 社会技能比沟通技能保留得更好（医生：n=18, 83%；照护者：n=9, 44%）。
- 不良的发育预后与以下因素有关：
 - a. DS 发病时年龄较小（医生：n=18, 89%；照护者：n=9, 78%）。
 - b. 惊厥性癫痫持续状态（>30 分钟）发作次数多（医生：n=19, 95%；照护者：n=9, 78%）。
 - c. 最久的一次惊厥性癫痫持续状态持续的时间长（医生：n=17, 82%；照护者：n=9, 78%）。
 - d. 早期较长时间使用禁忌药物（即包括拉莫三嗪在内的钠通道阻滞剂）（医生：n=18, 83%；照护者：n=8, 100%）。
 - e. 延迟使用最佳疗法（医生：n=18, 83%；照护者：n=9, 78%）。
 - f. 在出生后第一年出现失神和 / 或肌阵挛发作（医生：n=16, 94%；照护者：n=7, 86%）。
 - g. 出现强直发作（医生：n=14, 57%；照护者^a：n=4, 75%）
 - h. 在出生后的第一年，脑电图发作间期放电较为频繁（医生：n=14, 82%；照护者^a：n=2, 100%）
 - i. 早期运动发育迟缓（医生：n=19, 74%；照护者：n=9, 56%）。
 - j. 更多次数或更长时间的非惊厥性癫痫持续状态发作（医生：n=17, 59%；照护者：n=8, 75%）。
 - k. SCN1A 变异的特殊类型（医生：n=18, 28%；照护者：n=7, 57%）。

表 3. (续)

注意力问题、自闭症和行为问题

- 大多数学龄儿童和青少年 DS 患者都存在注意力问题 (医生: n=19, 95%; 照护者: n=9, 100%)。
- 兴奋性药物在有明显注意力问题的 DS 患者中使用是安全的 (医生: n=18, 94%; 照护者^a: n=2, 100%)。
- 兴奋性药物对有明显注意力问题的 DS 患者是有效的 (医生: n=17, 76%; 照护者^a: n=3, 67%)。
- 内化问题行为 (抑郁、焦虑) 在学龄前儿童少见, 但随着年龄的增长变得更加普遍, 并在一半以上的成年人中出现 (医生: n=18, 83%; 照护者: n=8, 100%)。
- 外化问题行为 (攻击性、冲动性) 在以下年龄段人中出现比例超一半。
 - a. 学龄前儿童 (医生: n=18, 56%; 照护者: n=7, 86%)。
 - b. 学龄儿童 (医生: n=18, 67%; 照护者: n=7, 86%)。
 - c. 青少年 (医生: n=18, 61%; 照护者: n=7, 86%)。
 - d. 成年人 (医生: n=13, 46%; 照护者: n=7, 43%)。
- DS 儿童自闭症特征的普遍性。
 - a. 学龄前儿童: 医生: n=18, 72% 表示自闭症特征的普遍性小于 50%; 照护者: n=9, 89% 表示自闭症特征的普遍性大于 50%。
 - b. 学龄儿童: 医生: n=19, 68% 表示自闭症特征的普遍性小于 50%; 照护者: n=8, 100% 表示自闭症特征的普遍性大于 50%。
- 患有 DS 的儿童有自闭症谱系障碍的风险, 与神经科医生相比, 家长 / 照护者对此的担心可能更明显。医生应注重在定期随访中向家长询问这方面的问题 (医生: n=19, 84%; 照护者: n=8, 60%)。
- 不到一半的学龄前和学龄期 DS 儿童接受过正式的自闭症评估 (医生: n=18, 83%; 照护者: n=8, 100%)。
- 受制于目前的资源情况, 有风险的儿童群体中, 接受自闭症正式评估的数量有限, 导致 DS 人群中的自闭症情况可能诊断不足 (医生: n=19, 89%; 照护者: n=10, 70%)。

步态问题和帕金森病样表现

- 大约有一半的 DS 学龄儿童 (6-11 岁) 出现步态异常, 包括共济失调或蹲伏步态 (医生: n=19, 95%; 照护者: n=9, 89%)。
- 大多数青少年和年轻成人 DS 患者都有步态异常 (医生: n=18, 100%; 照护者: n=9, 100%)。
- 大多数成人 DS 患者有帕金森病样表现, 包括运动迟缓、僵硬、帕金森病步态 (弯腰驼背、僵硬、不稳) 和姿势不稳; 然而, 通常没有静止性震颤 (医生: n=13, 92%; 照护者: n=7, 86%)。
- 针对步态障碍的治疗方法:
 - a. 关于物理疗法和 / 或作业疗法, 医生中 12/18 会提出, 照护者中 6/8 会采用。采用 1-9 分评定上述疗法的效用, 其中 1 为无益, 9 为益处显著; 医生报告获益的中位数为 5, 照护者报告获益的中位数为 6。
 - b. 卡比多巴 - 左旋多巴 (医生: 只有 6 位曾经尝试过 Sinemet, 其中 4 位治疗过 5 位以上的患者。在尝试过卡比多巴 - 左旋多巴的医生中, 评分标准为 1-9, 报告获益的中位数为 5)。

语言

- 大多数 / 所有 DS 患儿都应该常规寻求进行语言评估和治疗 (医生: n=19, 79%; 照护者: n=8, 88%)。
- 言语治疗对青少年和成人 DS 患者至少有中等程度的益处 (医生: n=15, 在 1-9 分制评分中, 中位数为 6; 照护者: n=9, 在 1-9 分制评分中, 中位数为 7)。

睡眠问题

- 大多数 DS 患者都有睡眠问题, 包括夜醒增多、打鼾、失眠和 / 或白天过度嗜睡 (医生: n=19, 100%; 照

表 3. (续)

护者: n=10, 90%)。

- 关于睡眠的问题应该作为对 DS 患者持续护理的一部分进行常规询问 (医生: n=19, 100%; 照护者: n=8, 100%)。
- 如果掌握了可能有睡眠障碍的临床病史, 应考虑进行正式的睡眠研究 (医生: n=18, 89%; 照护者: n=8, 75%)。
- 在处理与 DS 有关的睡眠问题时, 注意睡眠卫生很重要 (医生: n=19, 100%; 照护者: n=10, 60%)。
- 入睡和维持睡眠有困难的人, 可以考虑使用褪黑素, 但关于其疗效的数据有限 (医生: n=19, 100%; 照护者: n=6, 100%)。
- 褪黑素对睡眠的好处:
 - a. 18 位医生有使用褪黑素的经验, 中位疗效 =6.5 (9 分制), 其中 1 为无益, 9 为益处显著。
 - b. 6 名照护者有使用褪黑素的经验, 中位疗效 =6.5 (9 分制)。
- 可乐定对睡眠的好处:
 - a. 7 位医生有使用可乐定的经验, 中位疗效 =7 (9 分制)。
 - b. 3 名照护者有使用可乐定的经验, 中位疗效 =6 (9 分制)。

自主神经功能紊乱障碍

- 对 DS 患者进行心脏检查不是常规需要 (医生: n=19, 79%)。
- 目前还没有对自主神经功能紊乱障碍有效的持续疗法 (医生: n=11, 82%)。

癫痫猝死 (SUDEP)

- DS 患者有很大的 SUDEP 风险。在诊断时必须让家属了解这种潜在的风险 (医生: n=19, 100%; 照护者: n=9, 100%)。
- 由于新近批准的抗癫痫药物对 DS 的疗效有所提高, SUDEP 的风险至少得到了轻度到中度的降低 (医生: n=16, 88%; 照护者: n=6, 50%)。
- 使用癫痫发作监测设备:
 - a. 68% 的医生并不会常规建议他们的 DS 患者使用癫痫监测设备, 但 74% 的医生都支持家属对使用这种设备的想法。
 - b. 报告 50% 以上患者使用了癫痫监测设备的医生, 占 31%。
 - c. 报告 50% 以上患者使用了癫痫监测设备的照护者, 占 67%。
 - d. 医生 (n=15) 对监测设备检测癫痫发作的效果评分为 6 (IQR = 5-7), 照护者 (n=8) 评分为 7 (IQR = 6-9), 评分标准为 1-9, 其中 1 为无益, 9 为益处显著。
- 关于是否某种特定的监测设备比其他的更有效, 医生 / 照护者都没有达成共识。

疫苗接种

- DS 患者应接受所有的常规疫苗接种 (医生: n=19, 84%; 照护者: n=9, 78%)。
- DS 患者应接受每年一次的流感疫苗接种 (医生: n=19, 79%; 照护者: n=9, 78%)。
- 应考虑在疫苗接种前后常规使用退烧药, 以减少癫痫发作的可能性 (医生: n=19, 95%; 照护者: n=9, 89%)。
- 应考虑在接种疫苗前后常规使用额外的抗发作药物 (如苯二氮䓬类药物), 以减少癫痫发作的可能性 (医生: n=19, 53%; 照护者: n=9, 67% 认为不应这样做)。
- 符合条件的 DS 患者应该接受新冠疫苗接种 (医生: n=19, 95%; 照护者: n=9, 78%)。

向成人神经病学科护理的过渡

- 以下因素是 DS 患者成功过渡到成人护理的关键:

表 3. (续)

- a. 确定一位胜任的、熟知 DS 的成人医生 (医生: n=19, 95%; 照护者: n=9, 100%)。
- b. 确保在过渡期, 儿童神经科医生和成人神经科医生间清晰沟通 (医生: n=19, 95%; 照护者: n=9, 100%)。
- c. 对家庭进行教育, 重在进行长期渐进式的护理过渡, 而不是进行一次性的护理转交 (医生: n=19, 89%; 照护者: n=8, 100%)。
- d. 儿科医生制定详细的过渡文件, 总结患者的医疗过程、共患病和社会支持, 并将其交给成人医生 (医生: n=19, 95%; 照护者: n=9, 100%)。
- 以下因素会对 DS 患者顺利过渡到成人护理构成重要障碍:
 - a. 缺少掌握 DS 专业知识的成人医生 (医生: n=19, 100%; 照护者: n=9, 100%)。
 - b. 因为家长已与儿科团队形成了非常密切的联系, 而不愿意过渡 (医生: n=19, 79%; 照护者: n=8, 63%)。
 - c. 在成人环境中缺乏适当的基础设施来为刚成年的 DS 患者提供全面护理 (医生: n=18, 89%; 照护者: n=9, 100%)。
 - d. 当过渡到成人医疗机构后, 父母 / 照护者对护理决策制定的参与和 / 或采纳程度受限 (医生: n=18, 56%; 照护者: n=7, 71%)。

注意事项

- 粗体非斜体文字表示强烈共识; 粗体斜体文字表示中等程度共识; 常规 (非粗体或斜体) 文字表示没有共识。
- 缩略语。DS, Dravet 综合征; EEG, 脑电图; IQR, 四分位数间距; SUDEP, 癫痫猝死。
- ^a 超过 50% 的小组成员未对该表述作意见答复, 视作没有确定共识。

3.3 癫痫控制、维持疗法、疾病修正疗法和癫痫发作急救管理

3.3.1 控制癫痫发作的目标

控制癫痫发作的重要目标是最大程度提高患者及家属的生活质量 (强), 以及限制药物的副作用 (强; 表 4)。相较于非惊厥性发作, 惊厥性发作更影响生活质量, 且与癫痫猝死联系更紧密, 因此, 需要着重优先控制。(医生: 强; 照护者: 无共识)。

关于何时应考虑采用新疗法, 医生和照护者大体上达成了共识。如果已经实现了长时间的发作控制, 可考虑减少其中疗效最一般的或副作用最严重的药物 (医生: 强; 照护者: 无共识)。

表 4. 癫痫控制的终点、维持疗法和癫痫持续状态的管理

控制癫痫发作的目标

- 面对 DS, 接受偶尔的、短暂的惊厥性发作是实际的, 主要目标集中在避免长时间的惊厥性发作和癫痫持续状态 (医生: n=19, 79%; 照护者: n=9, 56%)。
- 相较于非惊厥性发作, 惊厥性发作对生活质量 and SUDEP 的影响重大, 因此应重点优先控制 (医生: n=19, 84%; 照护者: n=9, 56%)。
- 控制癫痫发作的目标之一应该是限制 ASM (抗发作药物) 的副作用 (医生: n=19, 89%; 照护者: n=9, 100%)。
- 发作控制的目标之一应该是最大限度地提高患者及其家属的生活质量 (医生: n=19, 100%; 照护者: n=9, 100%)。

表 4.(续)

n=9, 89%)。对发作控制的定义随年龄的变化会有不同 (医生: n=19, 58%; 照护者: n=9, 78% 认为不依年龄而变化)。

有以下情况, 应考虑增加新的治疗方法:

- 若有长时间的癫痫发作或癫痫持续状态, 应该考虑目前的维持用药是否还合适。可以增加一种新的维持治疗, 但必须考虑其潜在的益处和不良反应风险。可以合理选择增加一款报道效果较好的治疗方法; 相反, 已经试用过疗效较好治疗的患者, 再增加一种效果一般的治疗可能并没有效果 (医生: n=19, 74%; 照护者: n=8, 75%)。
- 若有长时间的癫痫发作或癫痫持续状态, 应该考虑在家采取第一时间急救治疗, 并制作《癫痫发作行动计划》 (医生: n=19, 100%; 照护者: n=9, 89%)。
- 频繁出现惊厥性发作, 应考虑增加一种新药 (医生: n=19, 100%; 照护者: n=9, 89%)。
- 频繁出现非惊厥性发作, 应考虑增加一种新药 (医生: n=19, 89%; 照护者: n=9, 78%)。
- 在出现新的癫痫发作类型时应考虑增加一种新药 (医生: n=19, 68%; 照护者: n=9, 78%)。
- 对未达到最佳发作控制的人, 应考虑采用最近批准的、效果良好的 DS 新药 (医生: n=19, 95%; 照护者: n=9, 78%)。

除不可忍受的副作用之外, 有以下情况也应考虑逐步停药:

- 如果已使用最大耐受剂量, 仍不能改善发作控制情况, 则应强烈考虑该治疗减量 (医生: n=19, 100%; 照护者: n=9, 56%)^{a)}。
- 当较新添加的治疗药物改善了发作控制后, 应考虑逐渐减少效果较差的药物 (医生: n=19, 100%; 照护者: n=8, 88%)。
- 对于正在服用多种抗癫痫发作药物的 DS 患者, 如果已经实现了长时间的发作控制, 可以合理考虑减少其中疗效最一般的或副作用最严重的药物 (医生: n=19, 100%; 照护者: n=9, 56%)。

3.3.2 维持疗法

丙戊酸是合适的一线用药, 而氯巴占可视作一线或二线抗癫痫发作药物 (强)。对一线用药的更多共识包括芬氟拉明 (医生: 强; 照护者: 中) 以及司替戊醇 (医生: 中; 照护者: 强)。药用级大麻酚被支持作为一线或二线用药 (照护者: 强; 医生: 无共识)。对支持托吡酯作为一线、二线或三线用药, 照护者有中等的共识, 但医生没有共识。拉莫三嗪属于 DS 患儿禁忌药 (中)。图 2 总结了关于治疗的共识。

图 2



Dravet 综合征发作管理的维持治疗共识：一线用药为丙戊酸；氯巴占、芬氟拉明或司替戊醇可作为一线或二线用药。对禁忌药物也形成了共识。^{**} 苯妥英可能对治疗癫痫持续状态有帮助。“其他”包括迷走神经刺激、左乙拉西坦、唑尼沙胺、溴化物、氯硝西洋和乙琥胺（用于失神发作）。

根据医生的评分（表 S1），丙戊酸、氯巴占、司替戊醇和芬氟拉明被认为对局灶性或全面性惊厥性癫痫发作最有效。对于失神发作，丙戊酸和乙琥胺的评分都很高，而对于肌阵挛发作，认为丙戊酸效果最佳。医生和照护者还被要求对药物的耐受性进行评分，评分标准为 1-9，其中 1 为不能耐受，9 为高度耐受（表 S2）。医生和照护者认为耐受良好的药物（评分为 7 分或以上）包括丙戊酸和芬氟拉明。多数认为可有效提升机敏性和 / 或改善行为的疗法包括生酮饮食（73%）、芬氟拉明（54%）和药用级大麻二酚（50%；表 S3）。相反，最多人认为对机敏性和 / 或行为造成负面影响的药物包括氯巴占（78%）、托吡酯（68%）、氯硝西洋（61%）和左乙拉西坦（52%）。

在使用三种或四种药物失败后应考虑饮食疗法（强；表 4）。建议 6 岁及以下儿童采用经典的生酮饮食（中），青少年和成人采用改良的阿特金斯饮食（强）。

有趣的是，医生和照护者达成了中等共识，认为有某特定疗法因更好的疗效和 / 或更好的耐受性而从其他疗法中脱颖而出。对此表述做出肯定的受访者，都认为是芬氟拉明（强）。

关于人工大麻，医生们有强烈共识不建议使用非药用级大麻，但照护者们对此没有共识。只有少数受访者表示他们曾使用过低剂量四氢大麻酚（THC），没有人报告其有效。

尽管迷走神经刺激被认为是一种治疗选择，但认为在选择其之前，应先尝试丙戊酸、氯巴占、司替戊醇和生酮饮食，对此有强烈共识；以及应先尝试芬氟拉明、大麻二酚和托吡酯，对此有中度共识。迷走神经刺激带来的癫痫发作频率减少通常不足 50%（强），使用磁铁对阻止癫痫发作的积极影响较低或中等。胼胝体切开术对 DS 没有治疗作用（中度），不应考虑颞叶切除术（强）。

图 S1 记录了医生们对各种 DS 疗法的使用经验比例。

表 4.(续)

维持性抗癫痫发作药物

- 对 DS 患者来说，最多同时使用几种 ASM 是合适的？医生：中位数 =3，IQR=3-4；照护者：中位数 3，IQR=3-4。
- 目前患者中使用不同数量 ASM 的人各占多少（仅医生）？
 - a. 只用一种 ASM：8%
 - b. 2 种 ASM 联用：22%
 - c. 3 种 ASM 联用：48%
 - d. 4 种 ASM 联用：21%
 - e. >4 种 ASM 联用：7%
- 以下各种药物在 DS 患者中的使用层级是？
 - a. 丙戊酸
 - 应作为一线用药（医生：n=18，83%；照护者：n=9，100%）。
 - b. 氯巴占
 - 应作为一线或二线用药（医生：n=18，83%；照护者：n=9，89%）。
 - c. 芬氟拉明
 - 应作为一线或二线用药（医生：n=19，84%；照护者：n=8，75%）。

表 4.(续)

d. 司替戊醇

- 应作为一线或二线用药 (医生: n=17, 71%; 照护者: n=9, 100%)。

e. 大麻二酚 (药用级)

- 应作为一线或二线用药 (医生: n=16, 31%; 照护者: n=7, 86%)。
- 应作为一线、二线或三线用药 (医生: n=16, 81%)。

f. 托吡酯

- 应作为一线、二线或三线用药 (医生: n=14, 64%; 照护者: n=8, 75%)。

- 目前可用的药物中, 有一种或两种因疗效更好和 / 或耐受性更好而在众多疗法中脱颖而出 (医生: n= 19, 74%; 照护者: n=8, 75%)。

- a. 对此题作肯定回答的受访者们, 对芬氟拉明有共识 (医生: n=14, 93%; 照护者: n=6, 83%), 而对其他药物甚至没有达到中等程度共识。

拉莫三嗪

- 拉莫三嗪应被认为是 DS 儿童的禁忌药 (医生: n=19, 79%)。
- 拉莫三嗪对因 DS 引起的难治性癫痫发作的成人可能有非常有限的作用, 但在所有适当的一线、二线和三线药物被试用之前, 不应使用。如果开始使用, 需要仔细观察, 以确保其不会加剧癫痫发作 (医生: n=19, 100%)。
- 对于服用拉莫三嗪且发作控制良好的成年 DS 患者来说, 逐渐减少拉莫三嗪可能很少会导致发作加剧 (医生: n=13, 92%)。

非药用级医用大麻

- 不建议将非药用级大麻二酚 (CBD) 用于治疗 DS (医生: n=16, 81%; 照护者: n=8, 62.5%)。
- 只有 16% 的医生和 37% 的照护者表示他们有使用低剂量四氢大麻酚 (THC) 的经验, 但都表示没有看到疗效改善。

药物间相互作用

- 当加入大麻二酚时, 应减少氯巴占的剂量 (如患者尚未服用司替戊醇; 医生: n=15, 60%)。
- 当加入司替戊醇时, 应减少氯巴占的剂量 (如患者尚未服用大麻二酚; 医生: n=17, 76%)。
- 当加入司替戊醇时, 应减少丙戊酸的剂量 (医生: n=17, 41%)。
- 当使用司替戊醇时, 推荐联合使用氯巴占和丙戊酸治疗 (医生: n=17, 82%)。

芬氟拉明

- 应多大程度上担心芬氟拉明产生影响导致心脏瓣膜病变或肺动脉高压 (从 1-9 分, 其中 1= 无须担心, 9= 极度担心)? 医生: 打分中位数 =3, IQR=2-5; 照护者: 打分中位数 =3, IQR=2-7。

- 5- 羟色胺综合征:

- a. 芬氟拉明与 5- 羟色胺类药物联合使用时应谨慎 (医生^b: n=7, 71%)。然而, 只有 2 名医生将芬氟拉明与 5- 羟色胺类药物联合使用; 他们都没有观察到 5- 羟色胺综合征的症状。

影响食欲的药物

- 托吡酯影响食欲, 63% 的医生和 50% 的照护者认同。
- 司替戊醇影响食欲, 58% 的医生和 67% 的照护者认同。
- 芬氟拉明影响食欲, 47% 的医生和 50% 的照护者认同。
- 药用级大麻二酚影响食欲, 37% 的医生和 17% 的照护者认同。
- 丙戊酸影响食欲, 21% 的医生和 33% 的照护者认同。

表 4.(续)

服用 ASM 期间的血样监测

丙戊酸

- 服用丙戊酸的患者不需要定期进行血药浓度检测。然而，当发作控制不佳或怀疑有剂量依赖性副作用时，应强烈考虑检查丙戊酸浓度水平（医生：n=19，74%）。
- 所有使用丙戊酸的患者应定期进行全血细胞计数（CBC）和肝酶的常规监测（医生：n=19，74%）。

大麻二酚

- 所有服用大麻二酚的患者应定期监测肝酶 ±CBC（医生：n=19，68%）。

司替戊醇

- 所有患者应定期监测肝酶和 CBC（医生：n=19，53%）。

饮食疗法

- 饮食疗法不应作为未尝试任何 ASM 之前的一线疗法（医生：n=19，79%；照护者：n=8，38%）。
- 在使用 1-2 种 ASM 失败后，应考虑饮食疗法（医生：n=19，42%；照护者：n=9，56%）。
- 在使用 3-4 种 ASM 失败后，应考虑饮食疗法（医生：n=19，84%；照护者：n=7，86%）。
- 小于 2 岁的婴儿，推荐选择经典的生酮饮食（医生：n=15，73%）。
- 2-6 岁的儿童，推荐选择经典的生酮饮食（医生：n=16，75%）。
- 学龄儿童，推荐选择经典的生酮饮食（医生：n=16，56%）或改良的阿特金斯饮食（医生：n=16，56%）。
- 青少年，推荐选择改良的阿特金斯饮食（医生：n=15，87%）。
- 成年人，推荐选择改良的阿特金斯饮食（医生^b：n=9，89%）。

迷走神经刺激和癫痫手术

- 对于愿意考虑迷走神经刺激，且当地具备资源条件的家庭，在装置刺激器前应尝试以下疗法：
 - a. 丙戊酸钠（医生：n=19，100%）。
 - b. 氯巴占（医生：n=19，100%）
 - c. 芬氟拉明（医生：n=13，77%）。
 - d. 司替戊醇（医生：n=13，92%）。
 - e. 托吡酯（医生：n=13，77%）。
 - f. 药用级大麻二酚（医生：n=13，77%）。
 - g. 生酮饮食，如果对家庭来说可行的话（医生：n=19，84%）。
- DS 患者采用迷走神经刺激治疗，发作频率的减少通常不足 50%（医生：n=12，100%；照护者：n=5，100%）
- 磁铁使用对停止 DS 患者癫痫发作有多大好处（1-9 分，其中 1 是没效果，9 是非常有效）？医生：中位数得分 =3.5；照护者：中位数得分 =6。

其他癫痫外科手术

- 胼胝体切开术对 DS 没有作用（医生：n=14，79%）。
 - a. 2 名医生知晓共 3 例因失张力发作而接受了胼胝体切开术。其中，2 例失张力发作频率有所改善（1 例只是暂时性改善）。
 - b. 2 名照护者知晓有 2 例接受了胼胝体切开术。据报道，其中 1 例失张力发作减少，而另一例则没有改善。
- 颞叶切除术对 DS 没有作用（医生：n=13，92%）。
 - a. 7 名医生知晓共有 16 例患者接受了颞叶切除术。据报道，只有 1 例癫痫发作有轻微减少，而其余均没有改善。

3.3.3 疾病修正疗法

假设某种疾病修正疗法被证明是安全的，比目前最有效的疗法还能更大程度地减少癫痫发作，并且减少对认知的影响和其他共患病，医生和照护者们一致共识推荐使用。对这种情况下认为应该尽早使用的，医生们达成共识（中等），照护者们没有达成共识。

如果某种疾病修正疗法比目前最有效的疗法还能更大程度地减少癫痫发作，即使其对减少共患病没有帮助，也推荐使用（医生：强；照护者：中），但没有共识作为一线治疗。

相反，如果某种疾病修正疗法对减少认知影响和其他共患病有帮助，即使它对控制癫痫发作的效果并不如目前最好的疗法，也推荐使用（医生：强；照护者：中）。只有医生有共识，认为这种情况下应尽早使用（中）。

存在共识，学龄前或学龄早期的儿童，对疾病修正疗法的推荐决定不受其目前癫痫发作频率、以及其智力障碍程度影响。此外，医生们有共识（中），照护者无共识，认为可推荐那些年龄较大——不满足药物原本临床试验中年龄条件的患者，使用那些在低龄患者临床中已证明安全有效的疾病修正疗法。

疾病修正疗法

假设某种疾病修正疗法被证明是安全的，获得上没有障碍，而且费用也不高：

- 如果某种疾病修正疗法比目前最有效的疗法还能更大程度地减少癫痫发作，并且减少对认知的影响和其他共患病，则推荐使用（医生：n=18, 100%；照护者：n=9, 100%）。
 - a. 会尽早使用（医生：n=18, 72%；照护者：n=9, 44%）。
 - b. 会在尝试第三种 ASM 之前，在某个时候使用（医生：n=18, 89%；照护者：n=9, 89%）。
- 如果某种疾病修正疗法比目前最有效的疗法还能更大程度地减少癫痫发作，即使它对减少共患病没有帮助，也推荐使用（医生：n=18, 83%；照护者：n=8, 75%）。
 - a. 会尽早使用（医生：n=15, 47%；照护者：n=6, 50%）。
 - b. 会在尝试第三种 ASM 之前，在某个时候使用（医生：n=15, 67%；照护者：n=6, 100%）。
- 如果某种疾病修正疗法对减少认知影响和其他共患病有帮助，即使它对控制癫痫发作的效果并不如目前最好的疗法，也推荐使用（医生：n=18, 89%；照护者：n=8, 75%）。
 - a. 会尽早使用（医生：n=16, 69%；照护者：n=6, 17%）。
 - b. 会在尝试第三种 ASM 之前，在某个时候使用（医生：n=16, 88%；照护者：n=6, 67%）。
- 如果针对婴儿和学龄前儿童的疾病修正疗法研究显示其对控制癫痫发作和共患病都有帮助，但没有针对更年长 DS 患者开展的研究，也应考虑将该疗法用于更年长的有中度至重度智力障碍的儿童和成年人（医生：n=17, 71%；照护者：n=8, 50%）。
- 学龄前或学龄早期的儿童，对疾病修正疗法的推荐决定不受其目前癫痫发作频率影响（医生：n=12, 83%；照护者：n=6, 100%）。
- 学龄前或学龄早期的儿童，对疾病修正疗法的推荐决定不受其智力障碍程度影响（医生：n=12, 83%；照护者：n=6, 67%）。如果基因治疗和反义寡核苷酸都是安全有效的，那么首选基因治疗，因为只需要一次治疗（医生：n=10, 80%；照护者^b：n=2, 50%）。

3.3.4 癫痫发作紧急情况的管理

所有 DS 患者都应备家庭急救药物（强）。对长时间惊厥性癫痫发作，且使用苯二氮草类药物后没有反应的，下一步治疗应是静脉注射丙戊酸或左乙拉西坦（强）。若上述治疗后，

癫痫发作仍持续，可考虑使用苯妥英或磷苯妥英（强）。

表 4.(续)

癫痫发作急救

· 所有 DS 患者都应准备家庭急救药物（**医生**：n=19，100%；**照护者**：n=10，100%）。

癫痫持续状态（仅限医生）

- DS 患者出现长时间惊厥性发作，且对 2 次剂量合适的苯二氮草类药物均没有反应，最佳的下一步选择是：
 - a. 静脉注射丙戊酸负荷量（假设儿童日常未服用高治疗水平的维持性丙戊酸；**医生**：n=19，63%）。
 - b. 静脉注射苯妥英或磷苯妥英负荷量（**医生**：N=19，47%）。
 - c. 静脉注射左乙拉西坦负荷量（**医生**：n=19，37%）。
- DS 患者出现长时间惊厥性发作，且对 2 次剂量合适的苯二氮草类药物均没有反应，不建议采用以下作为最佳的下一步选择：
 - a. 静脉滴注咪达唑仑（**医生**：n=19，79%）。
 - b. 静脉注射苯巴比妥负荷量（**医生**：n=19，89%）。
 - c. 静脉注射拉考沙胺负荷量（**医生**：n=19，100%）。
- DS 患者出现长时间惊厥性发作，且对 2 次剂量合适的苯二氮草类药物均没有反应，可采用以下药物适合作为紧急治疗的第一线或第二线使用。
 - a. 静脉注射丙戊酸负荷量（假设儿童尚未服用高治疗水平的维持性丙戊酸；**医生**：n=19，95%）。
 - b. 静脉左乙拉西坦负荷量（**医生**：n=19，84%）。
 - c. 静脉苯妥英或磷苯妥英负荷量（**医生**：n=19，63%）。
 - d. 静脉滴注咪达唑仑（**医生**：n=19，58%）。
 - e. 静脉苯巴比妥负荷量（**医生**：n=19，53%）。
- DS 导致的癫痫长时间发作的情况下，使用苯妥英或磷苯妥英作为急救治疗并不是禁忌症。（**医生**：n=19，89%）。

注意事项

- 粗体非斜体文字表示强烈共识；粗体斜体文字表示中等程度共识；常规（非粗体或斜体）文字表示没有共识。
- 缩略语。ASM，抗发作药物；CBC，全血细胞计数；CBD，大麻二酚；DS，Dravet 综合征；IQR，四分位数间距；IV，静脉输入；SUDEP，癫痫猝死；THC，四氢大麻酚。
- ^a 3/9 的对该表述持不同意见的照护者评论说，某些 ASM 可帮助改善共患病的情况，单这一点，就是他们继续使用该 ASM 的理由，哪怕它并不帮助减少癫痫发作。
- ^b 超过 50% 的小组成员未对该表述作意见答复，视作没有确定共识。

4 讨 论

本文反映了 Dravet 综合征第一版国际共识建议。建议来自于全球各大洲的专家医生和照护者。本文采用了严谨的德尔菲法调查，收集关于疾病的共识。¹¹

在过去的 10 年里，DS 的诊断年龄越来越小，主要由于儿童神经科医生认识的提高，以及基因检测的普及，这在许多地区已经成为常规临床护理的一部分。^{12,13}及早诊断至关重要，从而可避免服用可能加剧癫痫发作并对发育造成负面影响的禁忌药物；¹⁴更重要的是，可帮助及早使用疾病修正疗法，如果其临床试验证明是安全有效的。SCN1A 变异可导致一系列的癫痫表型，目前已开发了多个结合临床表现和遗传信息的预测模型，可以更有把握地对 DS 进行早期诊断。^{1,15}专家组共识认为，临床中 2-15 月龄大的婴儿，在没有其他诱因的情况下，发热或接种疫苗后出现第一次长时间的半侧阵挛性癫痫发作或第一次惊厥性癫痫持续状态，应当进行 DS 相关的基因检测。尽管我们有强烈共识明确了哪些情况下应考虑诊断 DS，但同时并不排除在其他情况下也需要进行基因检测，因为 DS 的起病年龄可至 19 月龄，可出现无热下的短暂发作，以及可出现在发育迟缓的情况下。¹⁶

尽管形成了强烈共识，认为随着时间推移会出现特定的共患病，包括智力障碍、注意力问题、步态异常、和睡眠问题，但对其最佳管理的共识却有限。仅医生们达成了中等程度共识，认为精神兴奋剂对治疗注意力问题有效，而对此照护者则没有达成共识。专家小组成员中大部分认为褪黑素对睡眠障碍有一定的益处，¹⁷但大多数缺乏其他药物的使用经验。这些共患病显著影响生活质量，需要进一步工作探究其最佳的管理策略。

我们发现照护者和医生在几个方面上意见不一致，照护者报告自闭症特征和外化问题行为的比例都比医生更高。在采用了自闭症专用量表对 DS 儿童开展的研究中，发现自闭症发生率在 22% 到 46%。¹⁸然而，自闭症似乎并未被充分认识，在最近的一项研究中，67% 临床表现上有严重社交不足的儿童，其中仅有 44% 被诊断为自闭症。¹⁹这些发现表明，尽管 DS 儿童的行为共患病问题对生活质量有严重的负面影响，但对其的诊断、治疗可能都不足。上述发现显示，需运用神经心理学、儿童保健或儿童精神病学对 DS 儿童进行定期的正式评估。

在北美共识发表后的 5 年里，已经有三种新 ASM 被批准用于治疗 DS 相关的癫痫发作，每种都有强有力的 1 级证据证明其疗效，副作用表述到位。4-7 这些研究提供了数据支撑，让临床医生们能更好与家属探讨可能的预后，包括癫痫发作减少以及药物应答持久性。这些“DS 专用”药物的疗效已被证实，这有力地提升了它们在治疗规范中的位置——及早使用。

大多数疑似或经遗传学证实患有 DS 的儿童，仍是使用较常规的 ASM 作为起始治疗，而不是用这些“DS 专用”药。原因既有药物可及性上的困难，也因为其费用高昂。要开始使用这些较新的 DS 专用药还是有不少挑战的，因为它们只被规定为 1 或 2 岁以上的辅助治疗。DS 患者往往已从某些传统 ASM 药物有所获益；应以减少发作和副作用的总目标前提，再决定新增加或变更药物疗法，应明确认识到，对大多数患者来说，完全摆脱发作仍是不现实的。如果患者在目前的治疗方案中得到了较好的控制，那么主动转用新型的 DS 专用药物可能并不有效。不过，我们完全可以重新定义我们对癫痫控制的期望，不再觉得每 1-2 月发作一次是我们所能期待的最好结果。

癫痫发作下的急救方案是构成综合治疗计划的重要部分。尽管惊厥性癫痫发作时及早使

用苯二氮草类药物有广泛共识，但用哪些药物和组合因人而异。有些患者可能受某种苯二氮草类药物反应比其他的更好，这方面的观察对达成个性化的癫痫发作行动计划很重要，包括居家的急救计划，以及急诊室内的计划。尽管苯妥英的主要作用机制是钠通道阻滞剂，但共识认为，在癫痫持续状态下，使用苯妥英或磷苯妥英作为急救治疗并不是禁忌症。

虽然治疗通常聚焦在减少癫痫发作方面，但临床医生和照护者都认为，非癫痫发作相关的共患病也必须加以应对。值得注意的是，最近这些 DS 专用药的试验也证明了可有非癫痫发作的共患病的改善，如执行功能方面。²⁰ 而早期使用“DS 专用”药是否会带来更有利的远期影响，仍有待观察。尽管最近的一项研究表明，芬氟拉明可能与癫痫猝死发生率的减少有关，²¹ 但仍需进一步研究。

由于共患病是影响整体生活质量的一个重要因素，因此除了控制癫痫发作外，也需要疾病修正疗法。该类疗法正处于不同的开发阶段，尽管它们的作用仍是推测性的，但本文仍突出展现了现有进展以及最新的技术走向。一项反义寡核苷酸（ASO）临床试验正在进行，在 *SCN1A* 小鼠模型中，这种反义寡核苷酸将单倍体剂量不足状态恢复到野生型，从而降低了癫痫发作和 SUDEP 的发生率。⁸ 目前正对 2-18 岁由致病性 *SCN1A* 变异引起 DS 的儿童进行多剂量递增的研究（*ClinicalTrials.gov* 试验编号：NCT04442295），其不仅有可能减少癫痫发作，而且能改善其他共患病情况。如果疾病修正疗法同时减少了共患病影响和癫痫发作，则普遍共识推荐使用；然而，以上条件下，对于会及早开具这种疗法，医生们只有中等共识。这可能是由于在这个首次人体试验中，还缺乏足够的临床安全性和疗效结果数据；随着更多数据的出现，相关看法和意见可能会变化。未来的数据也将阐释是否有使用该疗法进行干预的最佳年龄。在 DS 群体中，人们一直担心鞘内给药途径，以及如果基因治疗不成功，患者可能被排除在今后的试验之外，这可能加剧了照护者们的犹豫。总体来说，这些进展正朝着为 DS 患者提供精准治疗的方向发展，重要的是，现在临床医生和照护者应该明白，使用所有可用的疗法来优化护理，从来不会太晚。

过渡到成人护理是很重要的；成年 DS 患者会出现其它成人方面的医疗问题，儿科医生难以应对。然而，专家组也指出了这一过渡过程面临的诸多障碍。迫切需要有知识储备的成人医疗机构和专注于成人发育性癫痫性脑病（如 DS）的专业医院来承担这一角色。最近也出版了一份指南，帮助 DS 患者从儿科过渡到成人照护。²²

本研究最显著局限之一是，并非所有的新疗法在世界范围内都得到了批准，而且目前疾病修正疗法试验的开展环境也是有限的。ASM 的使用和选择顺序是基于每位专家所在国家和患者群体实际可获得哪些药物，因此每位专家的经验都会受到可及性问题的影响，这是可以理解的。此外，由于疾病修正疗法尚在临床试验中，对其效用性的意见纯粹基于理论。与所有德尔菲法调查一样，还有另外一个限制，即调查结论可能不是基于最新的证据，而是基于现有的共识看法。如果新的科学见解与目前的教学理念有不同，也需要时间，才能逐渐传达到临床领域。

我们相信，这份《DS 国际共识》汇集了全球经验丰富的照护者和医生的声音，对 DS 的影响、治疗目标和最佳管理策略进行了有力的概述，并考虑到了最近的治疗进展，以及不断发展的疾病修正疗法。我们希望这些结论对临床实践产生有效影响，确定哪些情况需要筛查、如何管理癫痫发作和共患病，改善 DS 患者的预后。

致 谢

本项研究得到了 Dravet 综合征基金会的支持。感谢我们的护理专家，包括 Galia Wilson (英国)、Simona Borroni (意大利)、Renata Jungman (瑞士)、Sally Sun (中国)、Felipe Carniero (巴西)、Jessica Reekie (南非)、Guida Clozza (加拿大)、Mary Anne Meskis (美国) 和 Nicole Villas (美国)。我们感谢我们的医生专家小组成员，包括 J. H. Cross 博士 (英国儿童癫痫)、A. Brunklaus (英国儿童癫痫、遗传学)、L. Lagae (比利时儿童癫痫)、N. Specchio (意大利儿童癫痫)、A. Strelczyk (德国儿童和成人癫痫)、R. Caraballo (阿根廷儿童癫痫)、A. Coan (巴西儿童癫痫)、K. P. Vinayan (印度儿童和成人癫痫)、S. Sabbagh (黎巴嫩儿童癫痫)、M. Kato (日本儿童癫痫)、H. Zhang (中国儿童癫痫)、L. Sadleir (新西兰儿童癫痫)、D. Andrade (加拿大成人癫痫，专注于发育性癫痫性脑病)、L. Laux (美国儿童和成人癫痫) 以及 S. Perry (美国儿童癫痫)。

译者注：关于本文的利益冲突、参考文献、以及附图、附表详情，请查阅出版页原文：
<https://doi.org/10.1111/epi.17274>

衷心感谢
田小娟医生
对本书的医学审校

全文翻译：厦门柚子爸
责任编辑：西安 MIKI 妈
装帧设计：北京豆爸

与疾病共处，怀希望前行。

本书已由卓蔚向美国患者组织获取中文版编译授权。
中文译文著作权归卓蔚宝贝志愿者所有。

