

Status Epilepticus – en uppdatering

Maria C Strandberg, Lund

Neurologiveckan Örebro 19/5-2016



Status epilepticus - agenda

- Status epilepticus
 - Definition
- Patofysiologi
- Incidens
- Etiologi
- 4 faser vid Status Epilepticus
- Behandling fas 1-4
- Prognos

PM/ riktlinjer

- **GTK SE** – farligast

PM/riktlinjer skiljer sig åt

- **Icke-konvulsivt SE** – vanligast..? Ökande..?

PM/riktlinjer ovanligt (se PM för GTK)

- **Barn**

- Samma läkemedel som hos vuxna (dos/kg)
- Feber och infektion vanligt

SE definition

- >30 minuter kontinuerligt epileptiskt anfall *eller* två eller flera anfall i serie mellan vilka patienten ej återfår medvetande
- >5 minuter kontinuerlig klinisk eller elektrografisk anfallsaktivitet *eller* återkommande anfallsaktivitet utan återhämtning till baslinjen

Incidens

- 10-16/100 000 i Europa
- 18-41/100 000 i USA
- Vanligt inom akut neurologi
- J-formad frekvenskurva
- Mortalitet ca 20% (stor variation i studier)
- Mortalitet relaterat till etiologin

*Bachhuber et al., 2016;
Bejteman et al., 2015*

Etiologi

Akut orsaker

Stroke

Metabol störning

Hypoxi

BARN: Feber/infektion

"Kroniska" orsaker

Låga AED nivåer

Äldre CNS sjd

Alkohol

	Frequency (%)	Mortality (%)
Acute		
Stroke	22%	33%
Metabolic abnormalities	15%	30%
Hypoxia	13%	53%
Systemic infection	7%	10%
Anoxia	5%	71%
Trauma	3%	25%
Drug overdose	3%	25%
CNS infection	3%	0%
CNS haemorrhage	1%	0%
Chronic		
Low concentration of anti-epileptic drugs	34%	4%
Remote symptomatic (eg, tumour, stroke, trauma)	25%	14%
Alcohol misuse	13%	20%
Tumour	7%	30%
Idiopathic	3%	25%

Some patients had more than one aetiology.

Table 1: The frequency and mortality associated with acute and chronic causes of status epilepticus in adults²⁰

Patofysiologi

- Uppreglering av excitatoriska GLUTAMAT receptorer
 - NMDA-receptorn uppregleras
 - Överskott av intracellulärt Ca^{2+} -> neuronal cellskada?
- Nedreglering av inhibitoriska GABA receptorer
- Utveckling från anfall till SE sannolikt kopplat till GABAerg dysfunktion

4 faser i Status Epilepticus

Fas 1

- Tidigt SE 5-30 min

Fas 2

- Etablerat SE 30-60 min

Fas 3

- Refraktärt SE > 60 min eller prövat 2-3 läkemedel

Fas 4

- Super-refraktärt SE > 24h och/eller recidiv

GTK SE behandling (fas 1) – på väg

Behandla snabbt!

- **Hemma?** Diazepam klysma? Buccolam (midazolam intrabuccalt)?
- **Ambulans:** Diazepam iv/**Midazolam i.m.**
(10 mg + 10 mg – obs: vuxna)
- **Säkra fri luftväg, sätt nål, BT**
 - **Mot sjukhus**

GTK SE behandling (fas 1) – på akuten

- Säkra fri luftväg
- Syrgas på mask
- Pulsoxymeter, EKG- och BT-registrering, temp
- Säkra flera PVK-ingångar
- Kap-glc, v-blodgas (glukos, Hb, Na, K, krea, Ca 2+, BE, laktat), CK, CK-MB, trop T, PK, APTT, Mg, fosfat, CRP, trc, vita, alb
- **Förutsätt låga AED-nivåer**

Huff et al., 2014

GTK SE behandling - fas 1 → fas 2

- Upprepa diazepam/midazolam alt lorazepam
 - *Lorazepam: Effektiv, längre $t_{1/2}$; men licensförfarande, ej lika leveranssäkert*
 - OBS: Andningsdepression, sedering – övergående biverkan på alla BZD**
- Kombinera med fosfenytoin, max 20 mg FE/kg iv
 - Följ EKG och blodtryck

GTK SE behandling - fas 1 → fas 2

AED i 2 linjen ges som

- behandling vid kvarvarande kramper
- Förebyggande (BZD↓), ffa hos pat med känd epilepsi
 - Tidigare/övrig medicinering

Lokala PM/rekommendationer

Leveranssäkertrygghet/licensförfarande

Alternativ fas 2

- Valproat 15-30 mg/kg iv
- Levetiracetam 2000-4000 mg iv
- Fenobarbital 10-20 mg/kg iv

(Läkemedelsverkets terapirekommendationer 2011)

- *Lacosamid 300-400 mg iv*

There is no evidence based preferred second therapy of choice (Level U):

Choose one of the following second line options and give as a single dose

Intravenous fosphenytoin (20 mg PE/kg, max: 1500 mg PE/dose, single dose , Level U) OR

Intravenous valproic acid (40 mg/kg, max: 3000 mg/dose, single dose, Level B) OR

Intravenous levetiracetam (60 mg/kg, max: 4500 mg/dose, single dose , Level U)

If none of the options above are available, choose one of the following (if not given already)

Intravenous phenobarbital (15 mg/kg, max dose, Level B)

Vad är bäst?

European Journal of Neurology 2012, 19: 1180–1191

doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03606.x

REVIEW ARTICLE

IV Valproate in generalized convulsive status epilepticus: a systematic review

F. Brigo^{a,*}, M. Storti^{b,*}, A. Del Felice^a, A. Fiaschi^a and L. G. Bongiovanni^a

^aDepartment of Neurological, Neuropsychological, Morphological and Movement Sciences, Section of Clinical Neurology, University of Verona; and ^bDepartment of Medicine, University of Verona, Verona, Italy

	VALPROAT				
Methods	- Lika bra, iaf inte sämre effekt (PHT) - Ev mindre biverkningar				
Study design					
Intention to treat					
Follow-up					
Losses to follow-up					
Participants	- Per os-beredning finns - Konc mätning möjlig - God leveranssäkerhet				
Number of pts					
Location of trial					
Inclusion criteria					
Exclusion criteria					
Age (years)	Children (≤15 years): VPA = 8, PHT = 4	VPA = 27.4 ± 16.8, PHT = 27 ± 15.1	VPA = 50 ± 8, PHT = 53 ± 9	VPA = 36.3 ± 32.8, DZP = 44.5 ± 42.8 (months)	bilirubin of more than twice the upper limit of normal), (iii) neurologic emergency requiring immediate surgical intervention, (iv) hypersensitivity to study drugs, (v) pregnancy or breast feeding VPA = 40.80 ± 23.18, DZP = 41.14 ± 18.67 (years)
	Adults (>15 years): VAP = 27, PHT = 29	Pts <18 years: VPA = 22, PHT = 16			

Vad är bäst?

Intravenous levetiracetam in clinical practice – Results from an independent registry

N. Lang^a, W. Esser^b, S. Evers^c, C. Kellinghaus^d, A. Nguento^e, U. Schlegel^f,
rⁱ, L. Burghaus^j, F. Hoffmann^k,
Seitz^p, R. Boor^q, U. Stephani^{r,*}

LEVETIRACETAM

- Inte sämre
- Vältolererat
- Interagerar ej
- Akut konc mätning sällsynt
- Leveranssäkert?

Seizure 29 (2015) 109–113

CNS Neuroscience & Therapeutics

Comparison of Antiepileptic Approaches in Treatment of Benzodiazepine Nonresponsive Status Epilepticus

Armin Bachhuber, Maïke Lasrich, Ramona Halmer, Klaus Fassbender & Silke Walter

VALPROAT, LEVETIRACETAM, LACOSAMID

- Ingen säker skillnad!
- Retrospektiv studie

CNS Neuroscience & Therapeutics 22 (2016) 178–183

Bäst i andra linjen?

- Oklart!
- Många mindre, retrospektiva studier
- Likvärdig effekt, olika komplikations/biverkningsprofil...?
- LEV och LAC få interaktioner
 - Likvärdig penetrans blodhjärnbarriären?
- Skillnad i långtidsöverlevnad...?

GTK SE behandling - fas 3: IVA

Mål m sedering på IVA: Burst-suppression
el 0 elektrografiska anfall → cEEG

- **Propofol** 2-10 mg/kg bolus följt av infusion 5-10 mg/kg/tim (*ej mer än 48 hrs*)
- **Midazolam** 0,5 mg/kg bolus följt av infusion 0,1-2 mg/kg/tim
- **Thiopental** 4-6 mg/kg bolus följt av upprepade bolusdoser om 5 mg/kg (2-3 min)
- Etiologisk behandling (ab, av, tiamin, magnesium, mm)

Table 6 Treatment recommendations for SE

Treatment	Class/level of evidence
Emergent treatment	
Lorazepam	Class I, level A
Midazolam	Class I, level A
Diazepam	Class IIa, level A
Phenytoin/fosphenytoin	Class IIb, level A
Phenobarbital	Class IIb, level A
Valproate sodium	Class IIb, level A
Levetiracetam	Class IIb, level C
Urgent treatment	
Valproate sodium	Class IIa, level A
Phenytoin/fosphenytoin	Class IIa, level B
Midazolam (continuous infusion)	Class IIb, level B
Phenobarbital	Class IIb, level C
Levetiracetam	Class IIb, level C
Refractory treatment	
Midazolam	Class IIa, level B
Propofol	Class IIb, level B
Pentobarbital/thiopental	Class IIb, level B
Valproate sodium	Class IIa, level B
Levetiracetam	Class IIb, level C
Phenytoin/fosphenytoin	Class IIb, level C
Lacosamide	Class IIb, level C
Topiramate	Class IIb, level C
Phenobarbital	Class IIb, level C

Class category I-III:

"Risk/nytta", effektmått

I: Bra

IV: Risk > nytta

Level of evidence: A-C

A: Flera stora RCT

B: Begränsade data

C: konsensus, fall
rapporter, "standard of
care"



GTK SE behandling - fas 3: IVA

- Läkemedelsbekymmer...

Biverkningar:

- Hypotension: benzodiazepiner, fosfenytoin, propofol, thiopental
- Andningspåverkan: benzodiazepiner, propofol, thiopental
- Kardiella biverkningar: benzodiazepiner, fosfenytoin, propofol, thiopental
- Propofolinfusionssyndrom (PRIS)

GTK SE behandling - fas 3: IVA

- Läkemedelsbekymmer...

- Hög dos AED – låg konc?
 - Patientens vikt?
 - Proteinbundna lm konkurrerar (PHT – VPA)?
 - Hypoalbuminemi, pH, lever/njurfunktion – påverkan?
 - Pat med inducerat P450-system?
 - PHT, FEN, VPA + flera per os AED är ”dirty drugs”

LEV och LAC –

- Mkt färre interaktioner
- Oklar dos/effekt
- Målvärden, koncentration...?

SE tiden går...

Konc bestämning vid SE?

- Identifiera non-compliance
- Styra bolusmedicinering
 - Fosfenytoin 80-120 $\mu\text{mol/l}$
 - Valproat 600-700 $\mu\text{mol/l}$
 - 2 hrs efter infusion/bolus, dalvärden 2/dygn
- **OBS: EEG-bild viktigare än konc som inte säger något om behandlingseffekt!!!**
- Polyfarmaci regel, men är det bättre...?

SE efter hjärtstopp - överlevnadskarakteristika

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Data collection	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Prospective	Prospective	Prospective
Age, y	60	61	55	53	68	58
Female	Yes	Yes	No	No	No	No
CA due to VF	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Time to ROSC, min	32	45	17	20	20	21
Cardiac etiology	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Preserved BR	Yes	Yes	NA	Yes	Yes	Yes
Absent MR	Yes	No	NA	No	No	Yes
SE diagnosis delay from CA, d	2	4	2	2	3	9
SE clinically (myoclonus)	Yes	No	Yes	Yes	No	No
EEG description	Repetitive diffuse sharp waves (1.5 Hz), bilateral	Repetitive diffuse sharp waves (2-3 Hz), bilateral	Repetitive diffuse sharp waves (2 Hz), bilateral	Sharp waves, spike-waves (2 Hz), L>R; SIRPID	Frontal evolving rhythmic sharp waves (3 Hz), bilateral	Frontal poly-spike-waves (2-3 Hz), R>L
EEG reactivity	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
PSE duration (d, on EEG)	3	2	2	2	5	3
Preserved N20 on SSEP	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	Yes
AEDs	PRO, VPA, CLZ	VPA, CLZ, LEV	PRO, PHT, LEV, CLZ	VPA, PHT, LEV, CLZ	PRO, VPA, LEV, CLZ	VPA, LEV, CLZ
CPC outcome at 6 mo	3	2	2	1	3; death on day 18 (sepsis)	2
LA syndrome	Yes	No	No	Yes	No	No

Prognos efter SE - mortalitet

GTK SE

- 30 dagar: 19-27%
- Underliggande etiologi, hög ålder, medicinska komplikationer av vikt

Icke-konvulsivt SE

- 30 dagar: 65%
- Underliggande etiologi, längre SE
 - <10 hrs SE låg mortalitet
 - >20 hrs SE hög mortalitet

Etiologi avgörande för prognos!!!

SE behandling - fas 4: IVA+

Farmakologiska alternativ

- Ketamin (*NMDA receptor antagonist*)
- Isoflurane (*potentierar GABA, hämmar NMDA rec*)
- IVIG
- Kortikosteroider

Icke-farmakologiska alternativ:

- Ketogen kost
- Hypotermi (32-35* i 24 hrs)
- ECT
- Transkraniell magnetstimulering
- Vagusnervstimulering, kirurgi

SE behandling 4 faser - evidens

- **Fas 1:** BZD effektivt och ska användas tidigt
- **Fas 2:** AED är bra, men jämförande studier saknas
- **Fas 3 & 4:** Studier saknas

Meierkord et al. Eur. Journal of Neurol. 2010; Brophy et al Neurocrit. Care 2012; Rossetti et al. Intensive Care Med. 2014 ;Alvarez et al. Epilepsia 2011; Yaziry et al Seizure 2014; Prasad et al. Cochrane 2014; mfl, mfl.

SE behandling - “take home-message”

- Agera snabbt – använd BZD!
- Fortsatt SE? Välj ett AED, använd i ordentlig dos
 - Undvik tidiga AED byten
 - EEG
- Utvärdera efter etiologi
- Omvärdera
- *Utvärdera, omvärdera, utvärdera, omvärdera....*

SE spaningar – framtiden?

- Incidensen SE tycks öka
 - Förbättrad diagnostik på IVA, cEEG?
 - Myoklont status efter topp erkänt som SE?
 - Ökad incidens hos äldre/fler äldre på IVA?
- Mortaliteten stabil
 - Tidigare IVA-vård för SE?
 - Bättre behandling, fler behandlingar?
- SE som epifenomen på akut hjärnskada?

Framtiden?

- The Established Status Epilepticus Treatment Trial (**ESETT**):
 - fos-phenytoin(FOS)
 - levetiracetam (LEV)
 - valproic acid(VPA)
- Holländsk studie – SE efter hjärtstopp:
 - AED behandl/ingen behandl m AED (*2ra linjens behandling*)

Tack!

