



KLINISK FARMAKOLOGI VID STATUS EPILEPTICUS

Arne Reimers

dr. med. dr. philos., spec. klinisk farmakologi

Mål med behandlingen



Status epilepticus = livshotande tillstånd

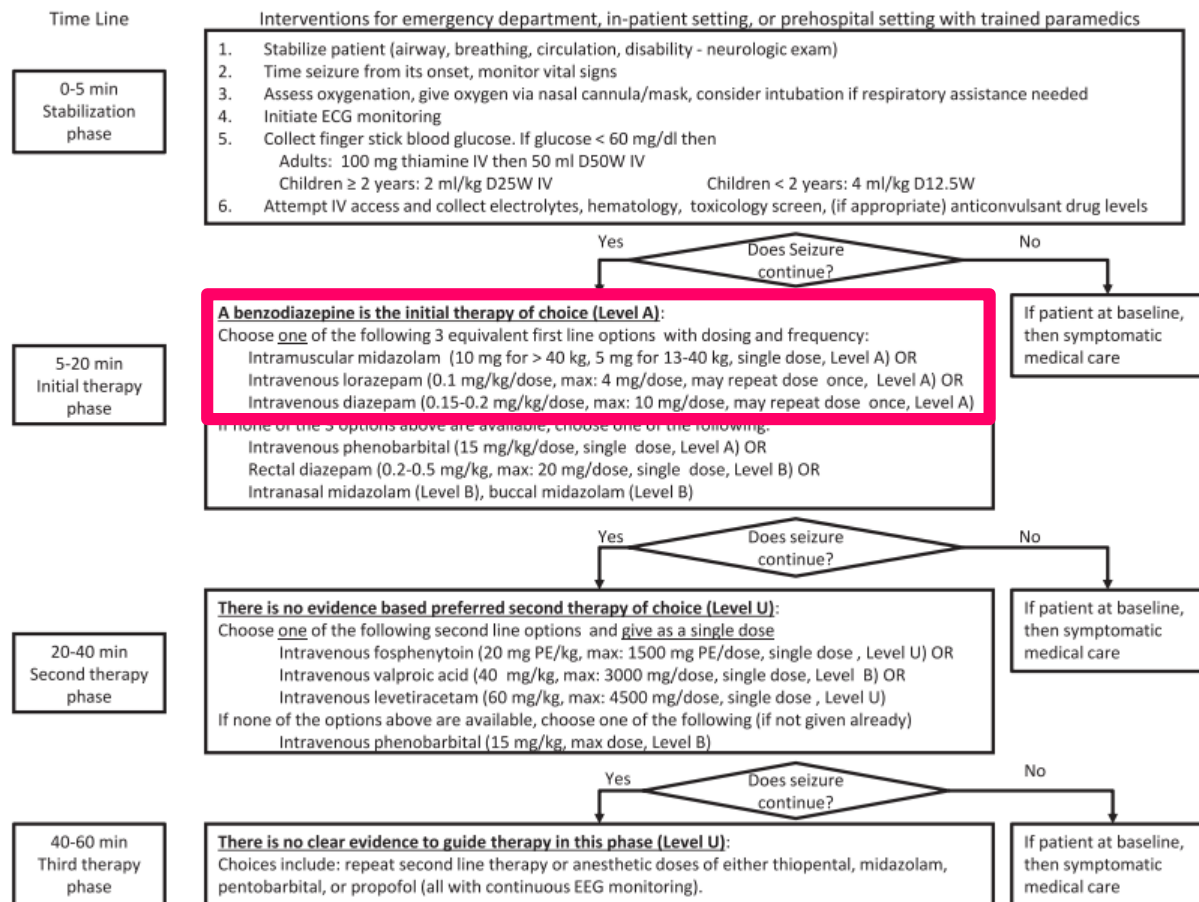
Prognos **negativt korrelerat** med **varaktighet**

- ▷ **Effekt** skall inträda **så snabbt som möjligt**

Svenska rekommendationer



"Behandlingen inleds med bensodiazepiner. Enligt randomiserade kliniska prövningar rekommenderas i första hand intravenöst diazepam, intravenöst lorazepam eller intramuskulärt midazolam."

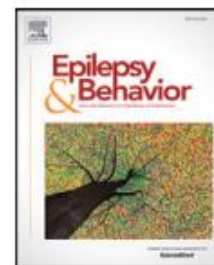




Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh



Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis

Francesco Brigo^{a,b,*}, Raffaele Nardone^{b,c}, Frediano Tezzon^b, Eugen Trinka^{c,d,e}

^a Department of Neurological and Movement Sciences, University of Verona, Italy

^b Department of Neurology, Franz Tappeiner Hospital, Merano, Italy

^c Department of Neurology, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

^d Centre for Cognitive Neuroscience, Salzburg, Austria

^e Department of Public Health Technology Assessment, UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Halli.T., Austria

ARTICLE INFO

Article history:

Revised 23 February 2015

Accepted 24 February 2015

Available online 25 March 2015

ABSTRACT

Background: Prompt treatment of status epilepticus (SE) is associated with better outcomes. Rectal diazepam (DZP) and nonintravenous (non-IV) midazolam (MDZ) are often used in the treatment of early SE instead of intravenous applications. The aim of this review was to determine if nonintravenous MDZ is as effective and safe as intravenous or rectal DZP in terminating early SE seizures in children and adults.

Midazolam

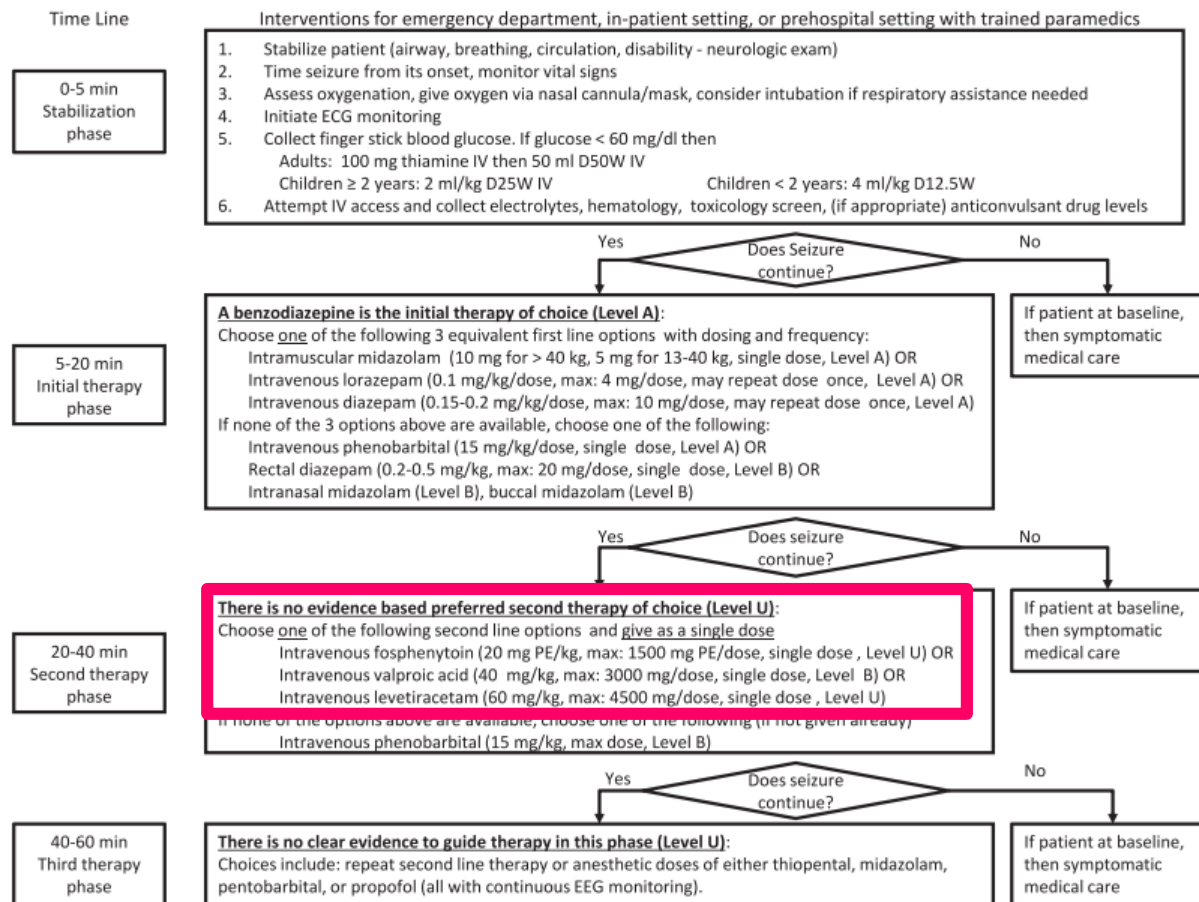
Non-IV MDZ is as effective and safe as intravenous or rectal DZP in terminating early SE.

Time interval between arrival and seizure cessation was significantly shorter with non-IV MDZ by any route than with DZP by any route (mean difference: -3.67 min)

Brigo F et al. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis. Epilepsy Behav 2015;49:325-36

Farmakologens val:

	Diazepam	Lorazepam	Midazolam
Snabb effekt	✗	✓	✓
Ingen ackumulering/redistribution	✗	✓	✓
Ingen aktiv metabolit	✗	✓	✓
Ingen CYP med genetiska mutationer	✗	✓	✓
Ingen organiska lösningsmedel	✗	✗	✓
Snabb, enkel administrering	(✓)	(✓)	✓



Det ideala antiepileptikum vid S.E.

- ▷ Lätt att dosera och lätt att administrera
- ▷ Snabb effekt
- ▷ Linjär kinetik (förutsägbar serumkonc.)
- ▷ Brett terapeutiskt fönster (låg risk för överdosering)
- ▷ Inga allvarliga biverkningar vid akut överdosering
- ▷ Ingen metabolism (interaktioner, systemiska inflammationer)
- ▷ Låg proteinbindning (albuminbrist)
- ▷ Fungerar väl som underhållsbehandling

Fosfenytoin (Pro-Epanutin®)

- ▷ Inaktiv p-O-drog för fenytoin
- ▷ t_{1/2} för omvandling = 15 min
- ▷ Efter 15 min: 50 % omvandlat
- ▷ Efter 30 min: 75 % omvandlat
- ▷ Efter 45 min: 87.5 % omvandlat
- ▷ Efter 60 min: 93.75 % omvandlat

Fosfenytoin (Pro-Epanutin®)

Adm. väg	Dos mg FE	Dos mg FE/kg	Infusion- hastighet mg FE/min	Fosfenytoin			Totalt fenytoin		Obundet fenytoin	
				C _{max} mikrog /ml	T _{max} timme	t½ minut	C _{max} mikrog /ml	T _{max} timme	C _{max} mikrog /ml	T _{max} timme
i.m.	855	12,4	--	18,5	0,61	41,2	14,3	3,23	2,02	4,16
i.v.	1200	15,6	100	139	0,19	18,9	26,9	1,18	2,78	0,52
i.v.	1200	15,6	150	156	0,13	20,5	28,2	0,98	3,18	0,58

Dos = fosfenytoindos (fenytoinnatriumekvivalenter [mg FE] eller fenytoinnatriumekvivalenter per kg [mg FE/kg]).

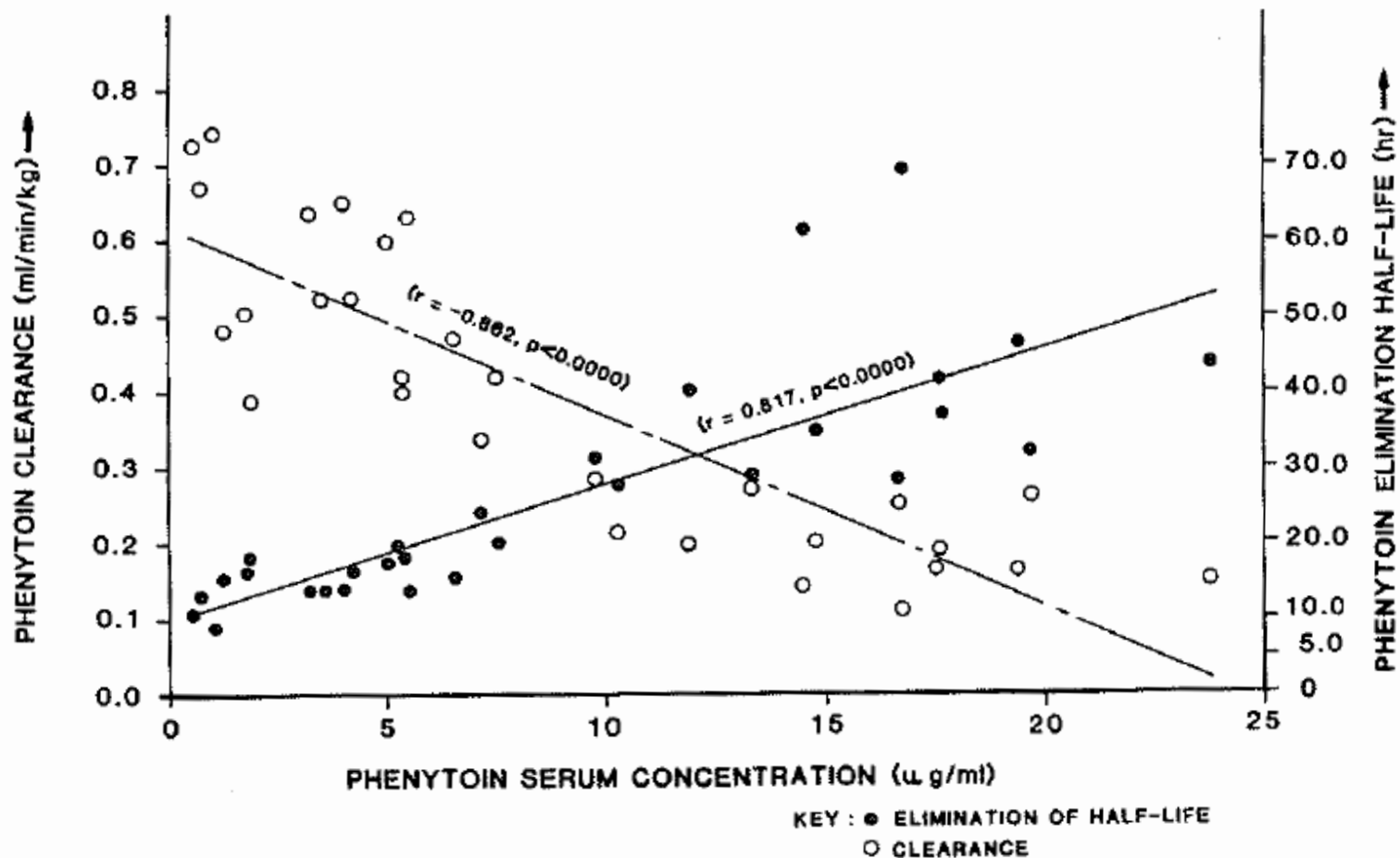
Infusionshastighet = infusionshastigheten för fosfenytoin (mg fenytoinnatriumekvivalenter/minut [mg FE/minut]).

C_{max} = maximum plasmakoncentration (mikrog/ml).

T_{max} = tid till C_{max} (timmar).

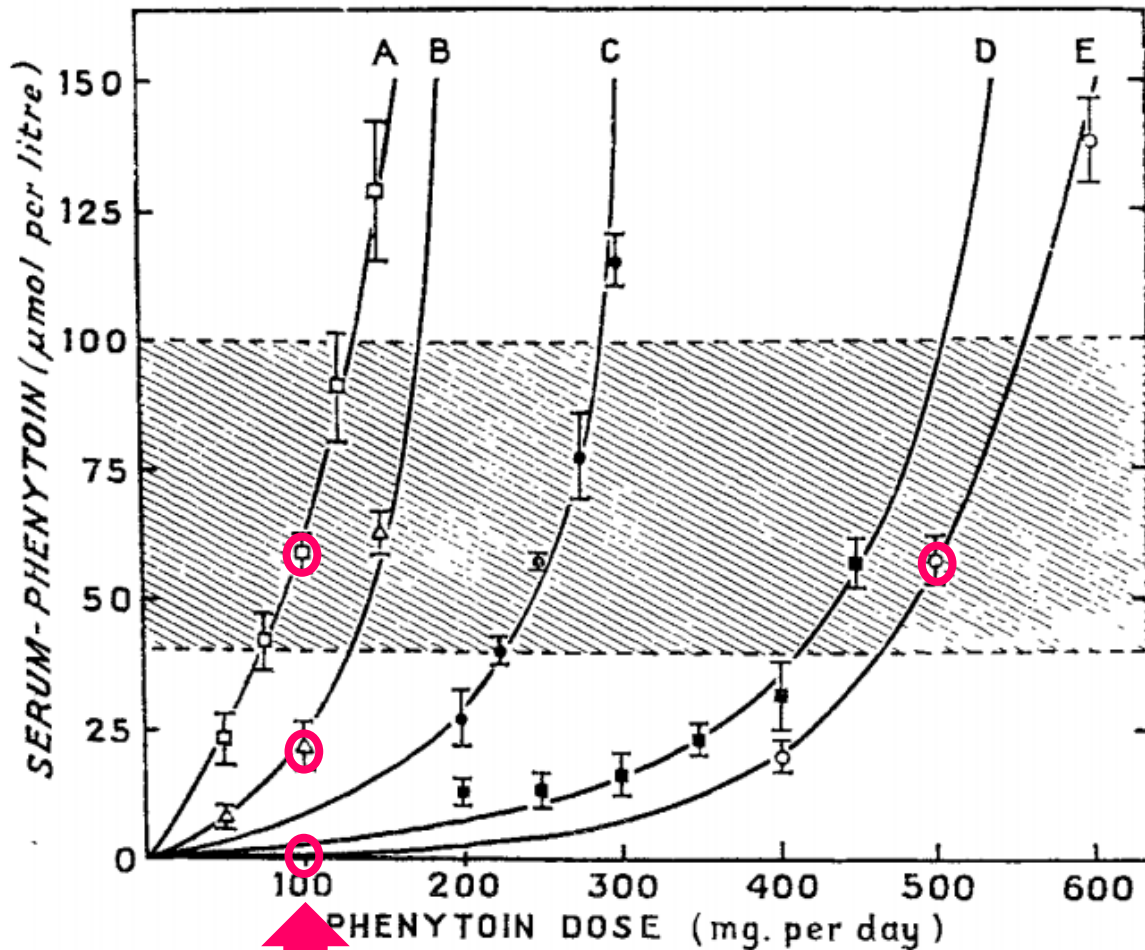
t½ = terminal halveringstid (minuter).

Fosphenytoin (Pro-Epanutin®)



Browne TR & Leduc B, in: Levy RH et al. (eds.): Antiepileptic Drugs 5th ed. Lippincott Williams Wilkins, 2002

Fosphenytoin (Pro-Epanutin®)



Richens A & Dunlop *Lancet* 1975;306 (7928):247-248

Svenska rekommendationer

" Serumkoncentrationer av fenytoin och valproat kontrolleras två timmar efter avslutad infusion och underhållsbehandling ges med ledning av dagliga koncentrationsbestämningar, dalvärde före morgondos. Normalt terapeutiskt intervall för fenytoin är 40–80 $\mu\text{mol/L}$ och för valproat 300–700 $\mu\text{mol/L}$. Vid status epilepticus eftersträvas koncentrationer i övre referensområdet, och tvåtimmarsvärdet kan gärna ligga kring eller strax över detta."

Referensområdet

- ▷ Gäller underhållsbehandling  Status epilepticus
- ▷ Gäller prov tagit i steady state  Efter 1 enskild dos
- ▷ ≥ 10 timmar efter sista dos  Efter 2 timmar

**Inget referensområde är etablerad för S.E.
(ej heller för 2-timmersvärdet)**

Serumkonc. efter i.v.-bolus

1. Konc. rätt efter avslutad infusion:

$$C_0 = \frac{\text{Dos}}{V_d}$$

2. Konc. vid **2** timmar efter en dos:

$$C_2 = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot 2}$$

$$k_{el} = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

Basala PK-parameter

	Snabb ↓	Mellan ↓	Långsam ↓		
	Fenytoin	Fenytoin	Fenytoin	Valproat	Levetiracetam
$V_d (L)^*$	56 (0,75 l/kg)	56 (0,75 l/kg)	56 (0,75 l/kg)	12 0,16 l/kg	45 (0,6 l/kg)
$t_{1/2} (h)$	9,5	69	99	14	7
k_{el}	0,07	0,01	0,007	0,05	0,1

* gäller en vuxen på 75 kg

Serumkonc. efter i.v.-bolus

	Snabb ↓	Mellan ↓	Långsam ↓		
	Fenytoin (1500 mg)	Fenytoin (1500 mg)	Fenytoin (1500 mg)	Valproat (3000 mg)	Levetiracetam (4500 mg)
C_0	107	107	107	1725	590
C_2	92	104	104	1561	483
C_{12}	40	←————→ 96		857	146
Ref.-området för underhåll	40 - 80			300 - 700	60 - 240

*gäller en vuxen på 75 kg

Var ligger 2-timmers koncentrationen
vid **normal** underhållsbehandling?

Valproat

- ▷ Patienten har dalvärde på 500 µmol/L
- ▷ Vad var 2 h-värdet?
- ▷ $t_{1/2} = 12$ h

Om dalvärdet är ett:			
	10 h värde	12 h värde	14 h värde
C_2:	725	910	1049

(Ref.området: 300 - 700 µmol/L)

Levetiracetam

- ▷ Patienten har dalvärde på 200 µmol/L
- ▷ Vad var 2 h-värdet?
- ▷ $t_{1/2} = 7$ h

Om dalvärdet är ett:			
	10 h värde	12 h värde	14 h värde
C_2 :	445	543	663

(Ref.området: 60 - 240 µmol/L)

Fenytoin

- ▷ Patienten har dalvärde på 70 $\mu\text{mol/L}$
- ▷ Vad var 2 h-värdet?

Om dalvärdet är ett:

10 h värde

12 h värde

14 h värde

C_2 :

Bara änglarna vet

(Ref.området: 40 - 80 $\mu\text{mol/L}$)

Fenytoin: akut överdos

- ▷ Mycket vanlig: blodtrycksfall
- ▷ 80 - 120 $\mu\text{mol/L}$: Nystagmus
- ▷ 120 - 160 $\mu\text{mol/L}$: Diplopi, ataxi, oklart språk, tremor, hyperreflexi, illamående, kräkning
- ▷ 160 - 200 $\mu\text{mol/L}$: Letargi, förvirring, disorienterthet, motorisk hyperaktivitet (kloni, asterixis, choreoatetos)
- ▷ 160 - 200 $\mu\text{mol/L}$: Koma, kramper

Valproat: akut överdos

- ▷ Allvarlig toxicitet **osannolik** vid doser under 400 mg/kg
- ▷ Vid doser under 200 mg/kg:
 - 4 av 15 pat.: kräkning
 - 5 av 15 pat.: tachykardi
 - INGEN arrytmi, kramper, koma, hypotension etc.

Levetiracetam: akut överdos

▷ 15 kasus, median 15 000 mg (max: 50 000 mg)

- 6 av 15: Inga symptom alls
- 8 av 15: lätta symptom
- 1 av 15: moderata symptom
- Inga allvarliga symptom

$$\begin{aligned}C &= \frac{15\,000\text{ mg}}{45\text{ l}} \\&= 333\text{ mg/L} \\&= \underline{1966\text{ }\mu\text{mol/L}}\end{aligned}$$

"Levetiracetam appears to have the lowest toxicity and number of interventions performed."

Farmakologens val:

	Fenytoin	Valproat	Levetiracetam
Lätt att dosera/administrera	✗	✓	✓
Snabb effekt	✗	✓	✓

Svensk praktik?

Ingen allvarlig akut toxicitet	✗	✓	✓
Ingen metabolism/interaktioner	✗	✗	✓
Låg proteinbinding	✗	✗	✓
Fungerar väl som underhållsbeh.	✗	(✓)	✓

Slutsatser

- ▷ Det s...
- ▷ Nor...
- ▷ Ing...
- ▷ Det ...ordinär
und...
- ▷ Det f...
och do...
- ▷ Det säkra
och dose...

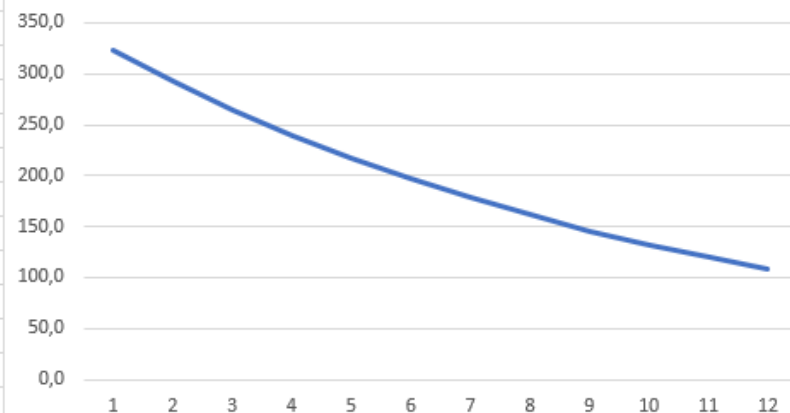


A18

✕ ✓ f_x

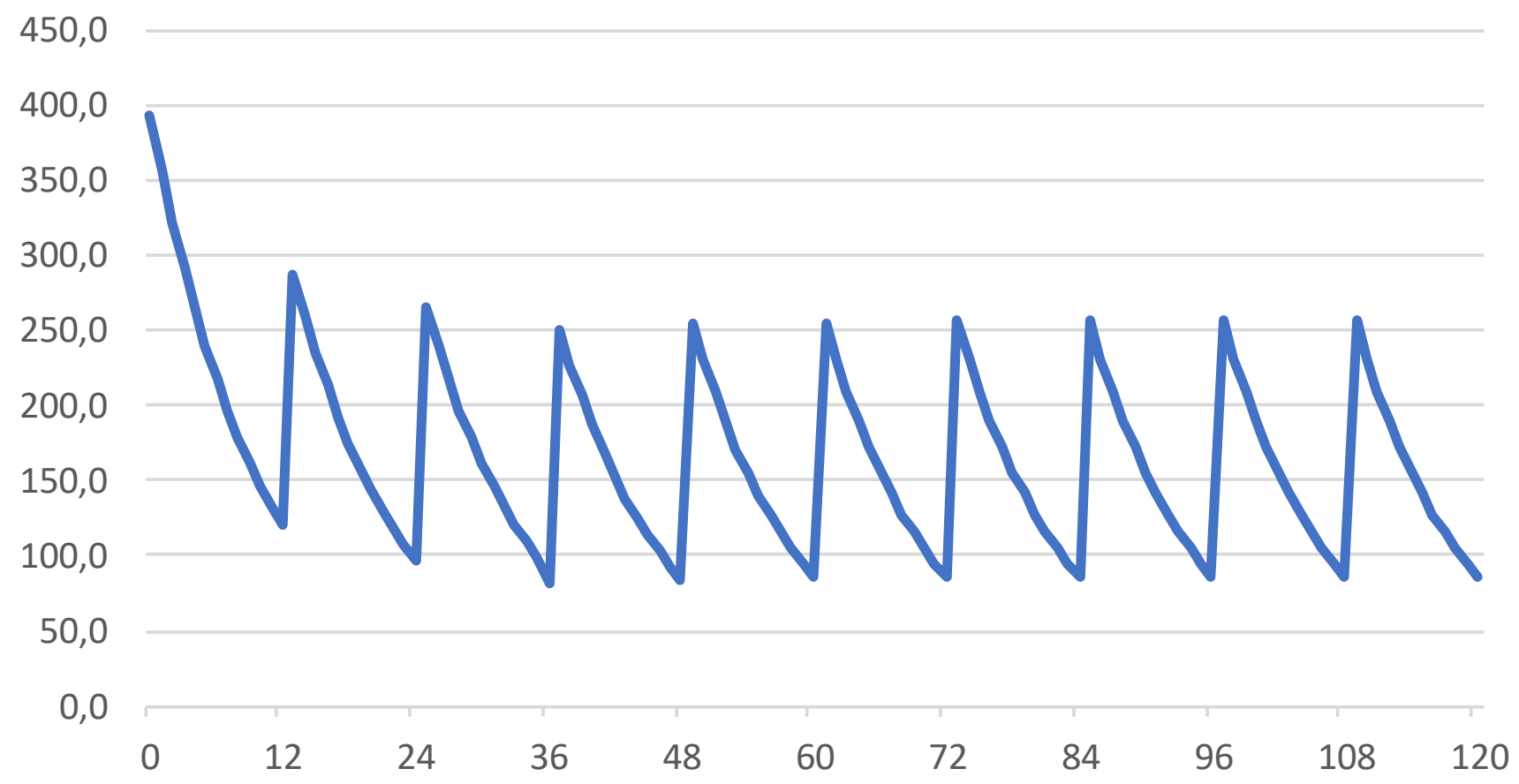
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	Levetiracetam			Timer etter avsluttet inj./infus.	Predikert serum-konsentrasjon ($\mu\text{mol/L}$)							
2				1	322,5							
3	Oppstartsdose i.v. (mg):	2000		2	292,1							
4	Kroppsvekt (kg):	55		3	264,5							
5	Distribusjonsvolum (L/kg):	0,6		4	239,6							
6	Halveringstid:	7		5	217,0							
7	Molekylvekt:	170,2		6	196,5							
8				7	178,0							
9	Omregningsfaktor mg/l > $\mu\text{mol/l}$	5,9		8	161,2							
10	Eliminasjonsratekonstant (k_{el})	0,099		9	146,0							
11	C_0 ($\mu\text{mol/L}$)	356,1		10	132,2							
12				11	119,8							
13				12	108,5							
14												
15												
16												
17												
18												

Predikert serumkonsentrasjon



E26 $\times$ $\checkmark$ f_x $=C15*2,72^{(-B10*12)}$

Predikert serumkonsentrasjon



28	197,2
29	178,6

Exempel 1: levetiracetam

- ▷ Patient, 75 kg. LEV-serumkonc. skall alltid ligga på **150 - 200** $\mu\text{mol/l}$
- ▷ Laddningsdos, underhållsdos, doseringsintervall?

Exempel 2: valproat

- ▷ Patient 75 kg. VPA-serumkonc. skall ligga på 500 - 600 $\mu\text{mol/l}$
- ▷ Laddningsdos, underhållsdos, doseringsintervall?