



UPPSALA
UNIVERSITET

Status epilepticus på sjukhus - när första linjens behandling inte räcker

Eva Kumlien

Inst. för neurovetenskap, Uppsala universitet

Neurologkliniken

Akademiska sjukhuset





Behandling av SE på sjukhus

Tid från anfallsstart	Behandling	Fas av SE
0-5 minuter	Ingen behandling/ BZD	Hotande SE
ca 5-30 min	BZD iv AED	Tidigt SE
ca 20-60 min	iv AED (1-2) (Anestesibehandling)	Etablerat SE
> ca 60 min	Anestesibehandling	Refraktärt SE





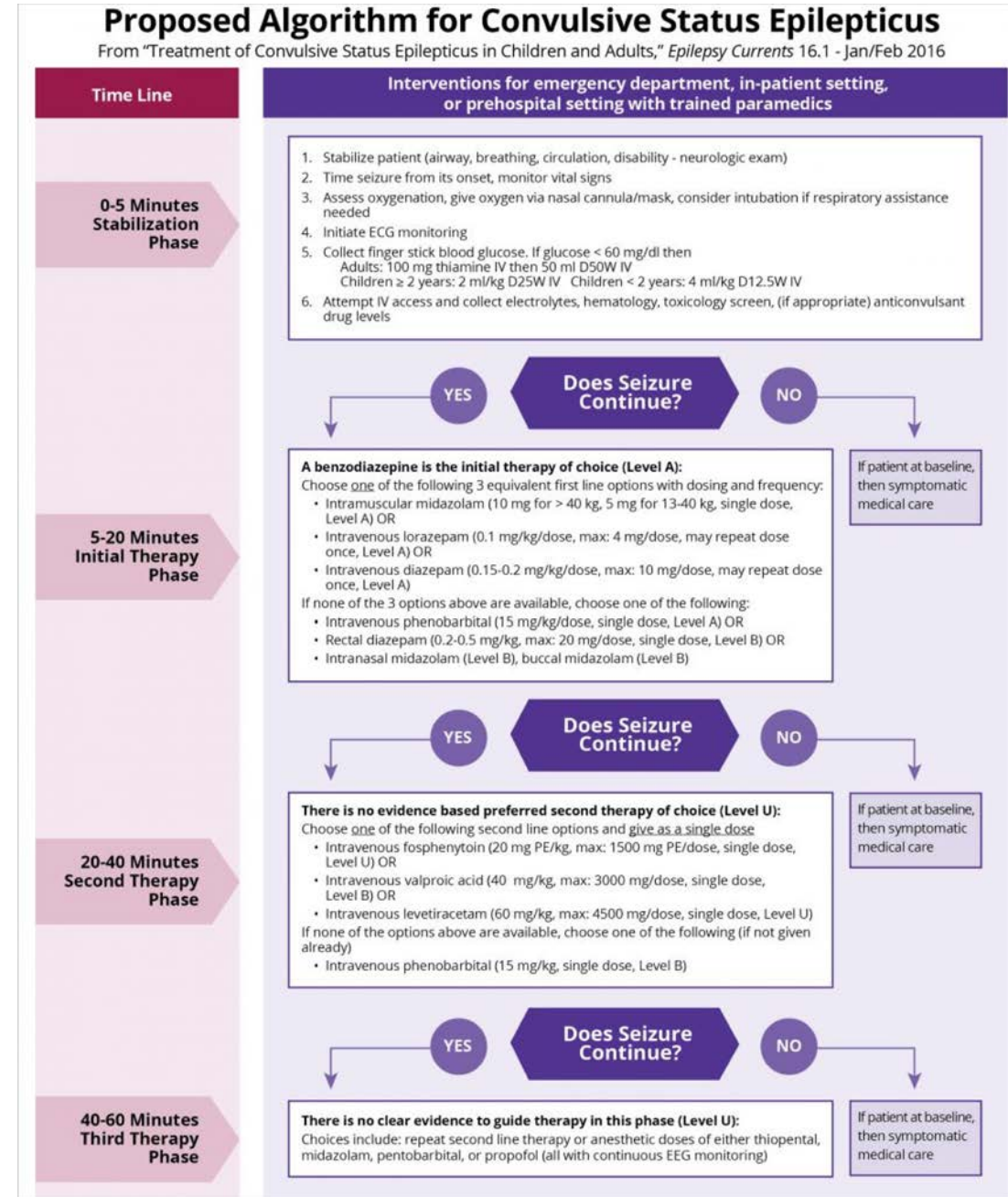
UPPSALA
UNIVERSITET

Behandlingsprotokoll förbättrar prognosen vid SE

Treiman et al 1985

Time to stop studie – tid till att anfallsaktivitet upphört

Med protokoll	mean	32 min
Utan protokoll	mean	6 timmar



Behandling och diagnostik sker parallellt

Blodprover

- metabola parametrar
- infektionsblock (immunokompetenta/immunosupprimerade)
- AED
- intoxikationsprover
- neuronala antikroppar

Neuroimaging (akut DT hjärna, MRT och angiografi)

LP

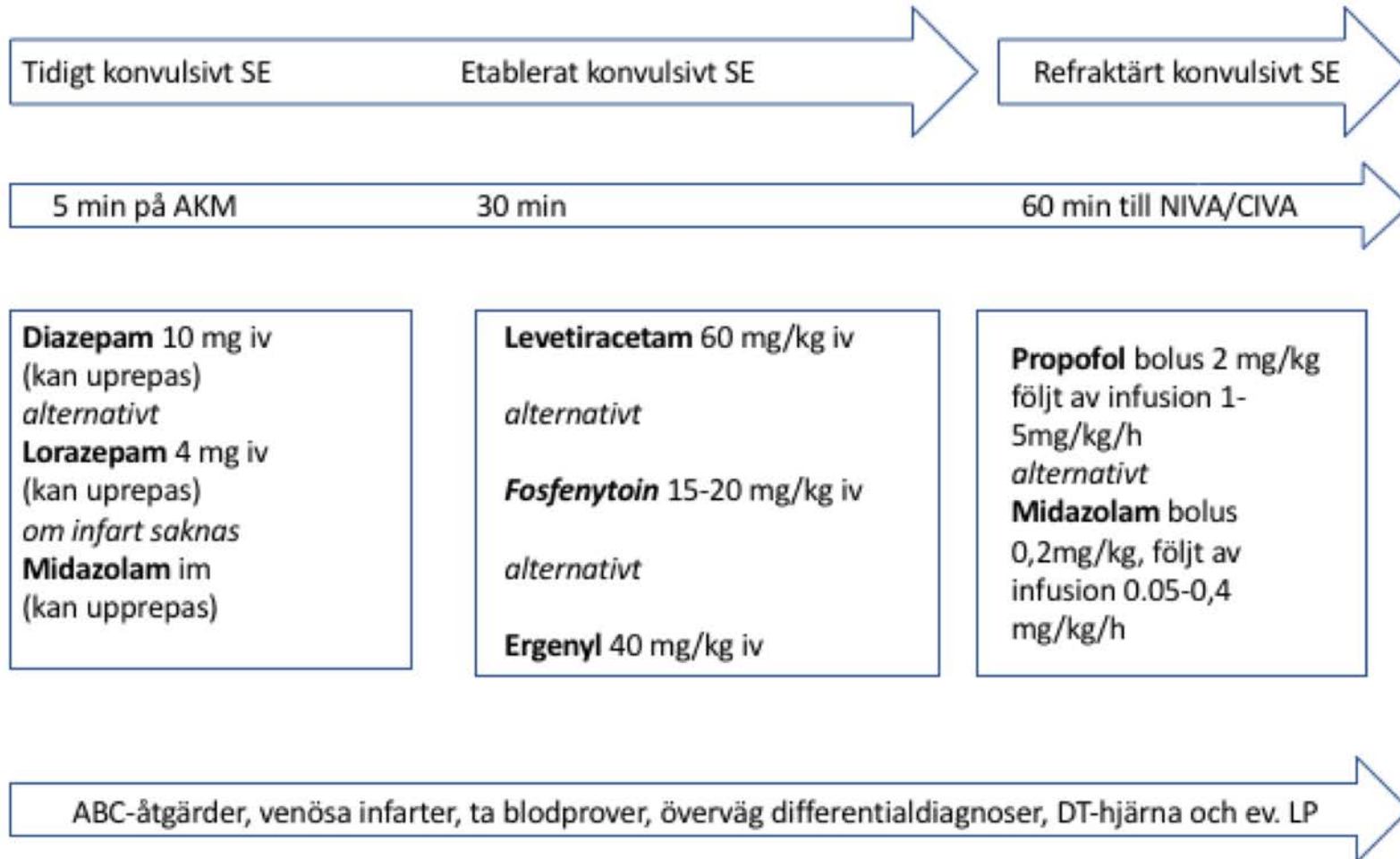
- celler, proteinprofil, infektionsblock, neuronala antikroppar

EEG

Behandlingsalgoritm status epilepticus (SE)



UPPSALA
UNIVERSITET





UPPSALA
UNIVERSITET

Vilket eller *vilka* 2:a linjes AED ska man välja?

Fosfenytoin

Valproat

Levetiracetam

Lacosamid

(Barbiturat)

Kombinationer med olika
verkningsmekanismer/
sekventiellt eller samtidigt?

4:e generationens AED (TPM,
PER, BRV)?





Fosfenytoin

Fördelar

- Lång antikonvulsiv effekt
- Lång erfarenhet
- RCT finns för PHT
- Lite sederande

Nackdelar

- Tid till effekt (30 min)
- Långsam administration -
Icke-linjär PK
- EKG-monitorering krävs
- Hypotension, arytmier



Valproat

Fördelar

- Snabbt isättande och lång antikonvulsiv effekt
- RCT finns
- Linjär PK
- Liten kardiovaskulär påverkan
- Väl tolererat
- Icke-sederande

Nackdelar

- Lever- och pankreas påverkan
- Encefalopati
- PK: proteinbundet och metaboliseras



Levetiracetam

Fördelar

- Linjär PK
- Inga interaktioner
- Lite sederande
- I.v. = p.o.

Nackdelar

- Inga placebokontrollerade RCT men jämförelse finns med PHT/VPA
- Elimination via njurar/njursvikt
- Långsam penetration till CNS



Lacosamid

- Inga RCT
- Relativt liten erfarenhet
- Fungerar i djurmodeller
- Säkerhetsdata upp till 400 mg i laddningsdos
- Liten interaktionsproblematik
- AV-block?



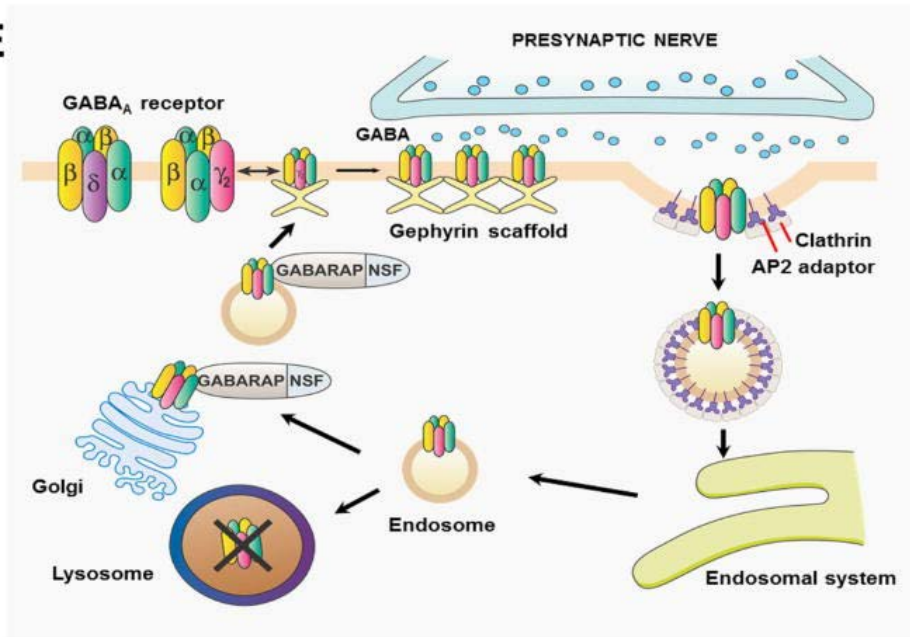
Behandlingssteg	Andel av status epilepticus	Sjukhusmortalitet	Andel utskrivna till hemmet
Icke-refraktärt status epilepticus	64%	10%	78%
Refraktärt status epilepticus	23%	15%	70%
Superrefraktärt status epilepticus	13%	40%	32%



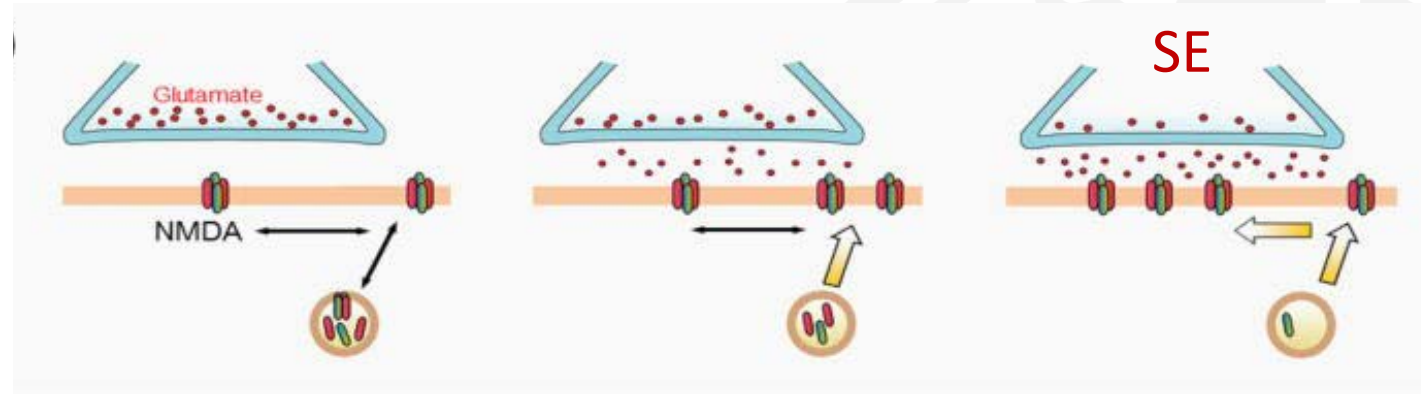
Varför blir SE refraktära?

- SE blir refraktärt när patienten fortsätter att ha kliniska och elektrogarfiska anfall efter att ha fått adekvata doser av 1:a (BZD) och 2:a linjes behandling med AED.
- Ca. 22–43 % av patienter med SE går in i refraktär fas.
- **Tilltagande farmakoresistens** - flera studier har visat att det andra administrerade AED är mindre effektivt än det första och det tredje AED ännu mindre effektivt än det första.
- Minskad inhibition och ökad excitation.
- Mitokondriell svikt.
- Inflammatoriska processer såsom förändrad BBB (P-glycoproteiner, multidrug resistance), förändrad astrocytfunktion, ökat cytokinuttryck (IL-1B, LPS, TNF-alpha, COX-2), aktivering av TLR4-receptorer.
- Genetiska och epigenetiska faktorer.

Minskad inhibition - Ökad excitation



Internalisering av GABA-receptorer



Fler NMDA-receptorer på cellytan

Behandling - refraktärt SE

Anestesibehandling inleds för att

- Understödja vitala funktioner
- Bryta anfallsaktivitet, förhindra recidiv
- EEG-övervakning är nödvändigt!

Huvudalternativ är propofol, midazolam och tiopental

- Inga RCT som jämför dessa preparat. Valet beror på den individuella patienten samt på behandlande läkares erfarenhet och kunskap.
- Propofol vanligast för vuxna (men bör undvikas till små barn pga. högre risk för propofolinfusionssyndrom).
- Tiopental har lång halveringstid, hög risk för infektioner, kardiovaskulära och metabola komplikationer.

AED: byt eller addera om utebliven effekt. Rekommendation: 2 AED med olika verkningsmekanism*



UPPSALA
UNIVERSITET

Icke-epileptiska anfall



Förutom neuronala skador är det vanligt med systemkomplikationer vid konvulsivt SE

- Respirationsvikt/hypoxi (80%, riskfaktor för mortalitet)
- Lungödem
- Acidosis (metabol/respiratorisk)
- Blodglukos – hyper/hypo
- Infektioner
- Hypertermi
- Hjärtarytmier
- Rhabdomyolys och njursvikt

Hur går det för patienter med refraktära och superrefraktära SE?

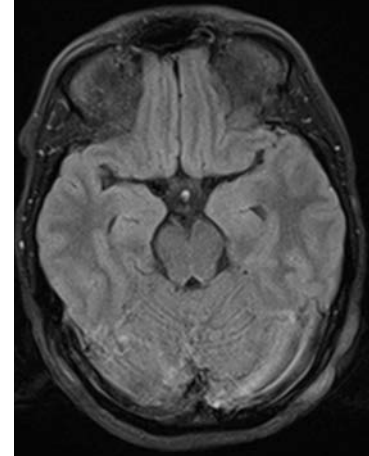
- Mortalitet RSE: 22%
- Mortalitet SRSE: 36%, ökar med stigande ålder, 63% hos patienter > 75år
- Medelduration IVA: 9 dagar
- Medelduration sjukhusvård: 21-37 dagar
- Ju längre duration desto större risk för epilepsi och annan morbiditet. Särskilt skador på det limbiska systemet med minnesproblematik och kognitiv dysfunktion

Kvinna 32 år tidigare frisk

- Insjuknar med allmän sjukdomskänsla feber och huvudvärk. Några dagar senare plötslig debut av fokala anfall med autonoma och kognitiva symtom följt av upprepade BTK.
- Får BZD, AED och intuberas och sederas med Propofol. CT ua. LP lätt pleocytos, 23 mono. Barriärskada. Aciklovir och Meropenem.
- Efter 3 dagar till NIVA AS. CFM - pågående ep aktivitet. MR-hjärna normal. Byte av AED x flera (LEV, VPA, PHT, LCM, TPM), byte till Thiopental. Utvidgad infektionsutredning. Vaskulitutr. ua.
- Misstanke om autoimmun encefalit. Neuronala a-k neg (x flera). FGD-PET (helkropp + hjärna) normalfynd. Ny MR visar lätt asymmetrisk svullnad hippocampus. Får steroider – PF – IVIG.



Kvinna 32 år tidigare frisk, fort.



- Efter 1 månad ingen förbättring. MR visar nu signalförändringar i hippocampus. Får Cyklofosamid.
- Komplikationer med sepsis, VAP, sinustrombos, critical illness neuropati
- Efter 9 veckor långsam förbättring.
- Efter 11 veckor ur resp.
- Uppföljning med PET-CT i >4 år neg. Sekvele med svår epilepsi och minnesfunktionsnedsättning men hemma med man och barn.
- IVA-vård: 77 dagar, 6 MR-usk, 5 CT-PET, EEG i månader, rtg pulm/buk/ul flera, 576 blodprover, 38 infektionsprover.
- Diagnos: NORSE



NORSE (New-Onset Refractory SE)

- Patienter utan tidigare känd epilepsi (eller annan signifikant neurologisk sjukdom) som insjuknar med RSE utan påvisad akut strukturell, toxisk eller metabol orsak.
- Febrile infection-related epilepsy syndrome (**FIRES**) är en undergrupp till NORSE där insjuknandet föregåtts av infektion med feber två veckor till 24 timmar före debut av RSE (med eller utan feber). Båda NORSE och FIRE kan drabba *alla* åldersgrupper.
- I ca 50% av fallen med NORSE kan orsaken så småningom fastställas. De vanligaste är autoimmun (19%), paraneoplastisk (18%) och infektiös encefalit (8%).
- I ca 50% är orsaken kryptogen.



Behandlingsalternativ superrefraktärt SE

- Ketamin (0.5–4.5 mg/kg bolus IV, infusion 1-5 mg kg/h)
- Topiramate (300–1600 mg/dag)
- Magnesium (4 g bolus iv, infusion 2–6 g/h)
- Pyridoxine (100–600 mg/dag)
- Methylprednisolone (1 g/dag iv i 5 dagar)
- IVIG (0.4 g kg/dag iv i 5 dagar)
- Plasmaferesis (5 dagar)
- Hypotermi
- Ketogenic diet 4:1
- Neurokirurgi (resektion)
- ECT
- VNS, DBS
- Avsluta behandling efter veckor - månader? Vad har vi för markörer som kan hjälpa oss i detta beslut?



Sammanfattning

- Konvulsivt SE är ett livshotande tillstånd.
- Time is brain (neuronala skador efter 30 minuter).
- Behandlingsprotokoll för SE minskar risken för hjärnskador vid SE.
- Samtidigt med behandling av SE pågår etiologisk utredning.
- Patienter med långdragna anfall (SE) som inte svarar på BZD och ett andra linjes AED har hög risk att utveckla refraktärt SE.
- 1 av 5 patienter med refraktärt SE utvecklar superrefraktärt SE.
- Refraktära och superrefraktära SE har hög morbiditet och mortalitet.
- Farmakologisk behandling med AED är nödvändigt vid SE men evidens saknas för vilket eller vilka kombinationer som är mest effektiva.
- Refraktära SE behandlas med anestesi för att säkra vitalfunktioner och förhindra anfall.
- Det finns ingen evidens för vilken anestesimetod som är mest effektiv vid refraktärt SE.
- SE med fokala anfall kräver sällan behandling med anestesi.