



UNIVERSITY OF
GOTHENBURG

VAD ÄR STATUS EPILEPTICUS?

Definitioner, orsaker och inledande behandling

JOHAN BJELLVI

Sahlgrenska universitetssjukhuset och Sahlgrenska akademin, Göteborg



Status epilepticus

- Status epilepticus är ett tillstånd med långvariga eller upprepade anfall som kan leda till långtidseffekter



Hur långt är ett anfall?

- Data från video-EEG, patienter med terapiresistent epilepsi¹

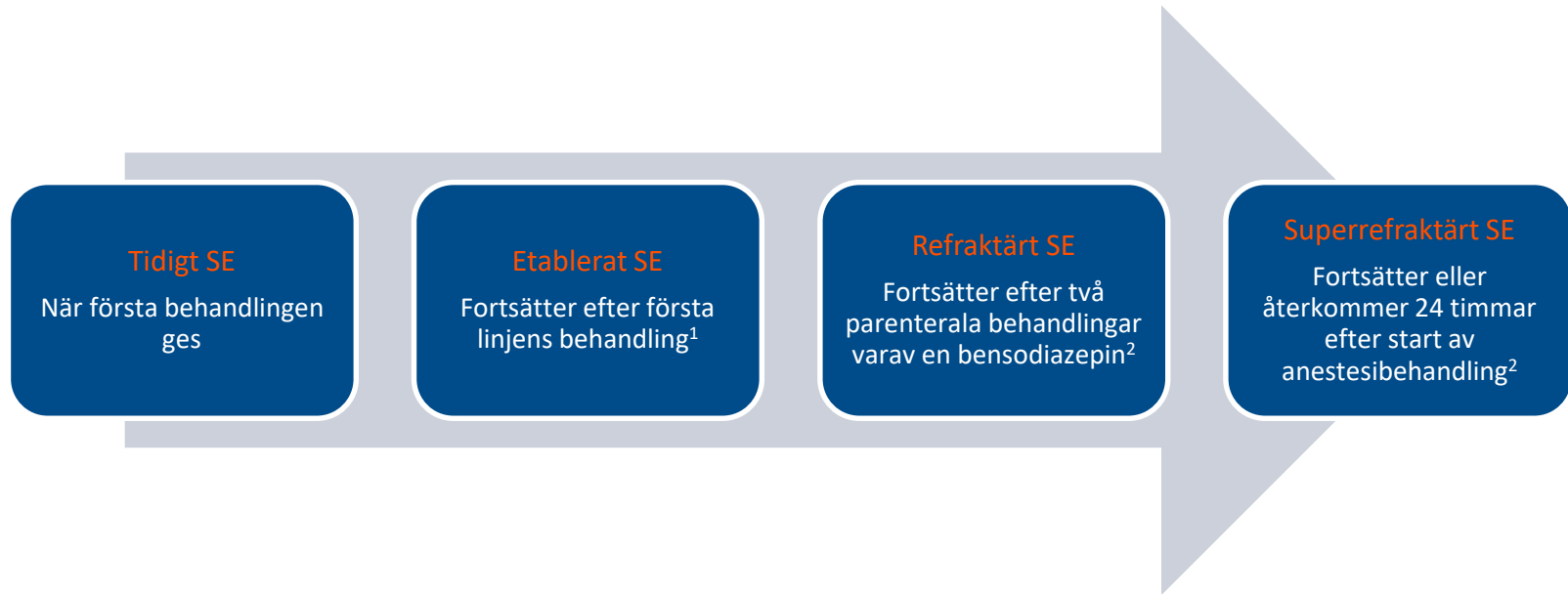
Anfallstyp	Klinisk duration (genomsnitt)	EEG-duration (genomsnitt)	Föreslagen gräns för onormalt långt anfall
Fokalt anfall utan medvetandepåverkan	28 s	42 s	11 min
Fokalt anfall med medvetandepåverkan (A)	64 s	62 s	7 min
Fokalt till bilateralt tonisk-kloniskt anfall (B)	90 s	92 s	2 min

- I andra populationer kan durationen vara något längre, särskilt vid akutsymtomatiska anfall²

1. Dobesberger J, Ristic AJ, Walser G, et al. Epilepsy Behav. 2015;49:111-7.
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. Epilepsia. 2015;56:1515-23.



Är det farligt med status epilepticus?



1. Falco-Walter JJ, Bleck T. J Clin Med. 2016;5.
2. Established Status Epilepticus Treatment Trial (ESETT), NCT01960075. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01960075>
3. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Epilepsia. 2018;59:739-44.



Mortalitet vid status epilepticus

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

Mortalitet vid status epilepticus

- Alltså: Mer svårbehandlat status epilepticus är associerat med högre mortalitet
 - Är långvariga status epilepticus dödliga?
 - Är tillstånd som ger särskilt svårbehandlade status epilepticus dödliga?
 - Kan man minska mortaliteten genom att behandla anfall?





Tonisk-kloniska anfall

- Djurexperimentella data¹
 - Vid experimentellt status epilepticus ses hypertermi, hypotension, hypoxi, celldöd mm.
- Humanstudier^{1,2}
 - Tidiga systemkomplikationer med uppenbara tidsamband
 - Behandling av tonisk-kloniskt status epilepticus minskar risken för intubation

1. Betjemann JP, Lowenstein DH. *Lancet Neurology* 2015;14:615-624.
2. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, et al. *Critical Care Medicine* 2018;46:138-145.

Andra anfallstyper

- Djurexperimentella data¹
 - Flertalet markörer för hjärnskada påverkas i diverse djurmodeller för SE
 - Intubation och muskelrelaxering minskar men eliminerar inte hjärnskador vid konvulsivt status epilepticus
- Humanstudier^{2,3}
 - Association mellan långvarigt status epilepticus och diverse biomarkörer för hjärnskada (NSE, MR-fynd osv)
 - Större andel tid med elektrografiska anfall associerat med sämre neurologiskt utfall
 - Hittills inget bevis för bättre neurologiskt utfall med behandling

1. Betjemann JP, Lowenstein DH. *Lancet Neurology* 2015;14:615-624.
2. Payne ET, Zhao XY, Fmdova H, et al. *Brain* 2014;137:1429-1438.
3. Sutter R, Kaplan PW. *Epilepsy & Behavior* 2015;49:294-297.



Tidigare definitioner

- Tonisk-kloniskt status epilepticus har definierats som enstaka eller upprepade tonisk-kloniska anfall under en viss tidsrymd (60 min, 30 min, 20 min, 10 min, 5 min)¹
- Icke-konvulsivt status epilepticus har definierats som kliniska symptom och EEG talande för status epilepticus under en viss tidsrymd (oftast 60 min) eller enbart utifrån EEG-bilden^{2,3}

1. Trinko E, Cock H, Hesdorffer D, et al. *Epilepsia* 2015;56:1515-1523..
2. Kinney MO, Craig JJ, Kaplan PW. *Acta Neurologica Scandinavica* 2017;136:280-292
3. Trinko E, Leitinger M. *Epilepsy & Behavior* 2015;49:203-222..



Definition enligt ILAE 2015

- Status epilepticus is a condition resulting either from the failure of the mechanisms responsible for seizure termination or from the initiation of mechanisms, which lead to abnormally, prolonged seizures (after time point t_1).
- It is a condition, which can have long-term consequences (after time point t_2), including neuronal death, neuronal injury, and alteration of neuronal networks, depending on the type and duration of seizures.¹

Varför så krångligt?

- Man bör behandla anfall efter en tidpunkt t_1 när “normala” anfall borde ha gått över
- Anfällen bör ha upphört vid tidpunkt t_2 efter vilken fortsatta anfall riskerar att leda till nervcellsskador
- Dessa tidpunkter varierar mellan olika anfallstyper och är i flera fall ofullständigt kända



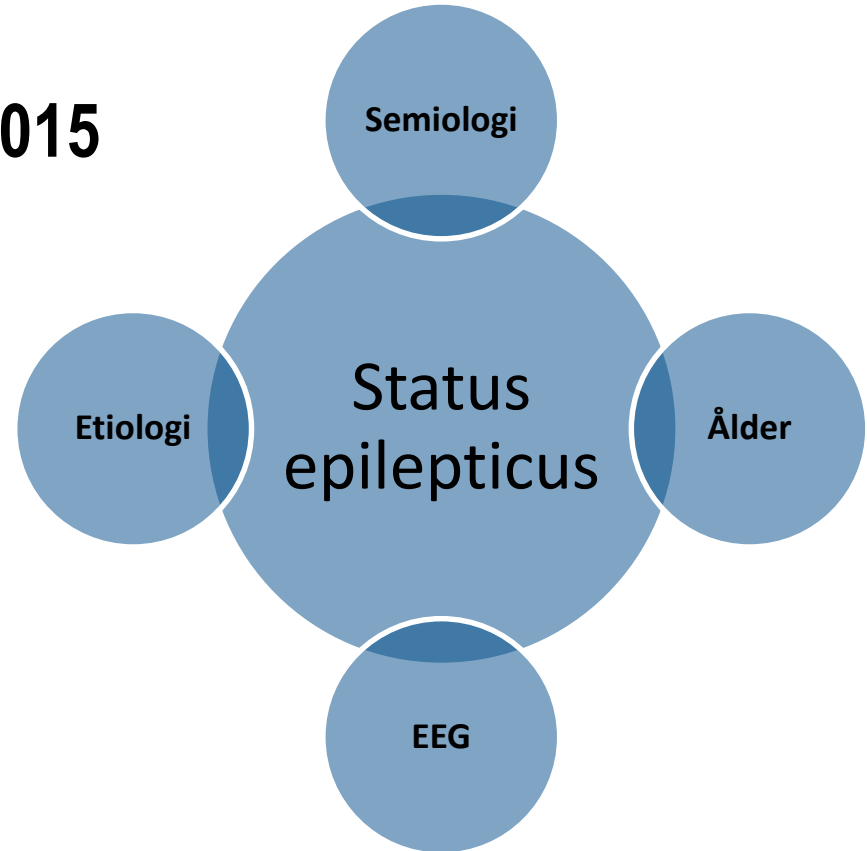
Tidsaspekter enligt ILAE

Anfallstyp	t_1	t_2
Tonisk-kloniska anfall (med fokal eller generaliserad start)	5 min	30 min
Fokala anfall med medvetandepåverkan	10 min	> 60 min
Absensanfall	10-15 min	?



Klassifikation enligt ILAE 2015

- I. Semiologi
- II. Etiologi
- III. EEG-korrelat
- IV. Ålder





Axel I: semiologi

- Med framträdande motoriska symtom
 - Tonisk-kloniskt status epilepticus (=konvulsivt SE)
 - Myoklont status epilepticus
 - Fokalt motoriskt status epilepticus
 - Toniskt status epilepticus
 - Hyperkinetiskt status epilepticus
- Utan framträdande motoriska symtom (=icke-konvulsivt SE)
 - Icke-konvulsivt SE med koma
 - Icke-konvulsivt SE utan koma
 - Generaliserat/fokalt/okänt om generaliserat eller fokalt

Axel II: etiologi

- Känd (symtomatisk)
 - Akut (stroke, intoxication, encefalit, medicinglömska etc.)
 - Fjärrsymtomatisk (posttraumatisk, poststroke, postencefalit etc.)
 - Progressiv (hjärntumör, progressiv myoklonusepilepsi, demens etc.)
 - SE vid definierade elektrokliniska syndrom (t ex toniskt SE vid Wests syndrom)
- Okänd (kryptogen)

Axel III: EEG-korrelat

- Ingen enskild EEG-bild är typisk för status epilepticus
- Vid långvarigt status epilepticus framträder ofta ospecifik rytmisk aktivitet snarare än epileptiform aktivitet
- Evidensbaserade kriterier för EEG-diagnos saknas
- Konsensuskriterier finns för icke-konvulsivt status epilepticus

Axel IV: ålder

- Neonatalperiod (0-30 dagar)
- Spädbarnstid (1 månad – 2 år)
- Barndom (2 – 12 år)
- Adolescens och vuxentid (12 – 59 år)
- Äldre (≥ 60 år)



Fortsatta utmaningar

- Definitionen är inte entydig (två tidpunkter)
- Den kliniska bilden utvecklas över tid
 - Klassifikationen ska enligt ILAE utgå från mest framträdande symtom¹
 - I motsats till klassifikationen av anfall som ska utgå från inledande symtom²
- EEG-bilden ingår i både axel I (semiologi) och axel III (EEG-korrelat)
 - EEG kan vara svårtolkat
- Praktiskt svårt att fastställa anfallsduration (mer eller mindre än 5 min)

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. *Epilepsia*. 2015;56:1515-23.
2. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. *Epilepsia*. 2017;58:522-30.



Förekomst

- Varierar mycket beroende på definition och population
- Europeisk studie med definition som utgår från ILAE 2015 (tonisk-kloniska anfall 5 min, fokala anfall 10 min) – 36/100 000/år¹
- Globala studier – 10-50/100 000/år²
- Huvuddiagnos i svenska patientregistret – 5/100 000/år³

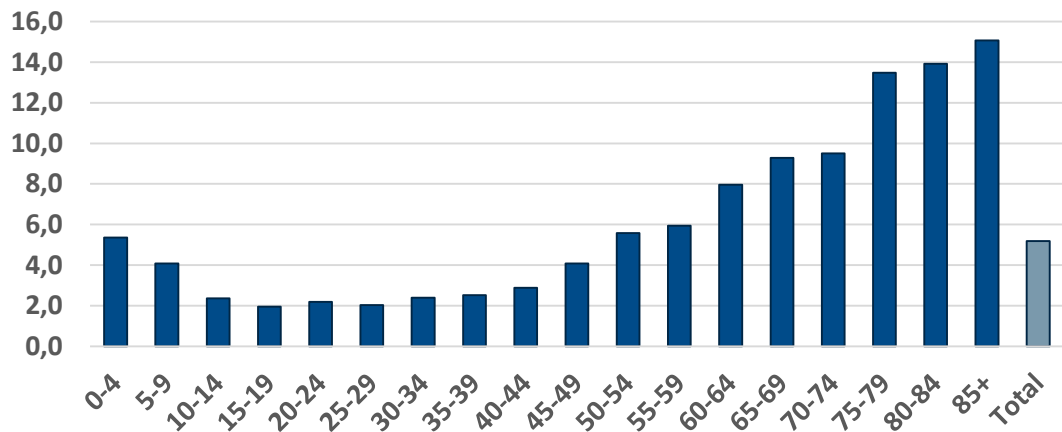
1. Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, et al. *Epilepsia*. 2019;60:53-62.
2. Sanchez S, Rincon F. *J Clin Med*. 2016;5.
3. Bjellvi J. Abstract American Epilepsy Society Annual Meeting. Washington DC: 2017.



Åldersfördelning

- U-formad incidenskurva som påminner om epilepsiincidensen¹
- Gäller även i Sverige²

Huvuddiagnos G41 i svenska patientregistret
Incidens per 100 000/år fördelat på åldersgrupper



1. Sanchez S, Rincon F. J Clin Med. 2016;5.
2. Bjellvi J. Abstract American Epilepsy Society Annual Meeting. Washington DC: 2017.



Orsaker

- Hälften har ingen tidigare känd epilepsi¹
- Akutsymtomatisk etiologi har högre mortalitet^{1,3}

1. Leitinger M, Holler Y, Kalss G, et al. *Neurocritical Care* 2015;22:273-282.
2. Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, et al. *Epilepsia* 2019;60:53-62.
3. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. *Neurology* 1996;46:1029-1035.

Etiologi	Andel ²
Cerebrovaskulär	45 %
Traumatisk	17 %
Metabol	11 %
Tumör	10 %
Toxisk	4 %
Degenerativ	3 %
Infektiös	2 %
Immunmedierad	2 %
Annan	7 %



Prognostiska faktorer

- Ålder (yngre eller äldre än 65 år)
- Etiologi (tidigare epilepsi vs ingen tidigare epilepsi)
- Medvetandegrad vid presentation (vaken/somnolent vs stuporös/komatös)
- Anfallstyp (icke-konvulsivt utan koma vs konvulsivt vs icke-konvulsivt med koma)
- Samsjuklighet
- EEG-bild
- Tid till insatt behandling?



Inledande behandling: evidensläge

- Evidensgenomgång för konvulsivt status epilepticus AES 2016¹
 - **Vuxna:** 9 RCT (3 klass I, 1 klass II, 5 klass III)
 - MDZ im, LZP iv, DZP iv (med eller utan PHT), PHB iv är effektiva (level A)
 - MDZ im är bättre än LZP iv om patienten saknar infart (level A)
 - LZP iv är bättre än PHT iv (level A)
 - **Barn:** 26 RCT (1 klass I, 25 klass III)
 - LZP iv och DZP iv är effektiva (level A)
 - DZP rektalt, MDZ im, MDZ in, MDZ bucc är troligen effektiva (level B)
 - Oklart om LZP in, LZP subling, LZP rekt, VPA iv, LEV iv, PHB iv är effektiva (level U)
- Liknande resultat Cochrane 2014 och 2018^{2,3}

1. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. *Epilepsy Currents* 2016;16:48-61.
2. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014:CD003723.
3. McTague A, Martland T, Appleton R. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;1:CD001905.



Inledande behandling: slutsatser

- Flera RCT visar att bensodiazepiner är effektiva för behandling av tidigt **konvulsivt** status epilepticus
- Fenobarbital iv är också effektivt men har sämre biverkningsprofil
- Jämförelser är svåra på grund av många kombinationer av preparat, administrationsvägar och doser



”Akutmediciner”

- Diazepam rektallösning (Diazepam, Stesolid®)
 - Indikation ”epileptiska kramper och feberkramper”, ”manifesta kramper”, ”status epilepticus”
 - Tillgängliga doser 5 mg (10-15 kg) och 10 mg (>15 kg)
 - Diazepam suppositorium har inte indikation anfallsbrytande behandling
- Midazolam munhålelösning (Buccolam®)
 - Indikation ”långvariga, akuta krampanfall hos spädbarn, småbarn, barn och ungdomar (från 3 månader till <18 år)
 - Tillgängliga doser 2,5-10 mg, rekommenderad dos från 10 år och uppåt 10 mg (2 ml)
 - Epistatus® (10 mg = 1 ml midazolam) inte registrerat i Sverige
- Midazolam för nasal administration (Nazolam®)
 - Registrerat i Nederländerna men inte i Sverige
 - Tillgängliga doser 2,5 och 5 mg



Vem ska ha akutmediciner?

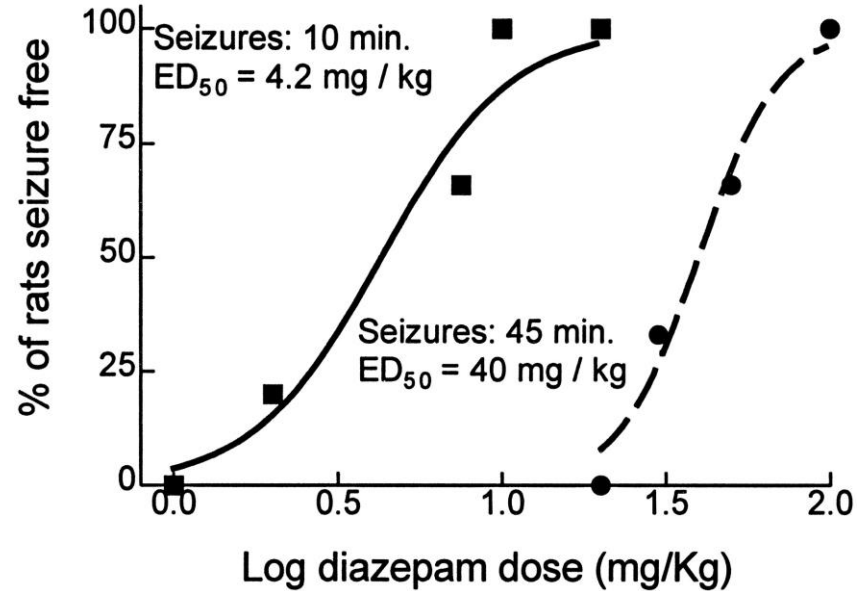
- Ingen konsensus
- Möjliga överväganden
 - Patienten har haft¹ eller har påtagligt förhöjd risk att få² långvariga anfall med allmänpåverkan
 - Patienten förväntas vistas långt från sjukvård²
 - Det finns någon som kan administrera medicinen
- Evidens finns bara för behandling vid långvariga tonisk-kloniska anfall

1. National Institute for Health and Care Excellence. Treating prolonged or repeated seizures and convulsive status epilepticus (NICE Pathways).
2. Svenska epilepsisällskapet. Epilepsi hos barn och ungdomar - handlägningsstöd (version uppdaterad 160607).



Resistens mot bensodiazepiner

- Bensodiazepiner minskar snabbt i effekt
- Modulering av GABA-receptorer





Om bensodiazepiner inte hjälper

- Visst stöd för en (1) upprepad dos
 - Får inte fördröja fortsatt behandling
 - Ätminstone en parenteral dos bör ges
- Vad är "adekvat" behandling med bensodiazepiner?
 - Ingen konsensus
 - I ESETT-studien¹ diazepam 10 mg iv, lorazepam 4 mg iv eller midazolam 10mg iv eller im (>40 kg), diazepam 0.3mg/kg iv, lorazepam 0.1 mg/kg iv or midazolam 0.3mg/kg iv eller im (10-40 kg) i en eller flera doser inklusive eventuell prehospital behandling

1. Established Status Epilepticus Treatment Trial (ESETT), NCT01960075.



Övriga anfallstyper

- Enstaka RCT har inkluderat patienter med andra typer av status epilepticus
- Dessa analyseras inte separat
- Klinisk erfarenhet talar för att bensodiazepiner ofta är effektiva, ibland rentav i peroral beredning¹