

Status epilepticus

Sammendrag

I oversikten tar vi for oss definisjon, klassifikasjon, etiologi og behandling av status epilepticus. Behandlingen startes med diazepam ca. 0,25 mg/kg intravenøst, etterfulgt av fosfentoin/fenytoin eller natriumvalproat. Dersom anfallet vedvarer, er barbituratnarkose indisert. Andre behandlingsalternativer nevnes summarisk. Eventuelle underliggende sykdommer må vurderes. Ved tidlig behandling er prognosen stort sett god.

I Tidsskriftet nr. 10–13/2003 publiseres en serie artikler om epilepsi. Serien er initiert av Leif Gjerstad, Erik Taubøll og Jahn M. Nesland.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Bernt A. Engelsen

bernt.engelsen@helse-bergen.no

Bjørn Karlsen

Epilepsienheten
Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

Wenche Telstad

Nevrologisk avdeling
Sentralsykehuset SSF
Helse Førde

Status epilepticus er oftest definert som vedvarende eller gjentatte epileptiske anfall som varer over 30 minutter. Ved gjentatte anfall er det mangelfull restitusjon mellom dem. Alle typer epileptiske anfall kan vare over 30 minutter. Ofte endrer et anfall klinisk karakter under status epilepticus, f.eks. med kramper, fokale rykninger og veksellende grad av bevissthetstap, slik at det er vanskelig å definere anfallet ut fra vanlig anfallsklassifikasjon (1, 2). Av praktiske grunner kan vi skille mellom konvulsiv status epilepticus med krampeanfall, ikke-konvulsiv status epilepticus med absenser eller komplekse partielle anfall og status epilepticus med annen symptomatologi.

Særlig førstnevnte er alvorlig og potensielt livstruende. Denne tilstanden skal derfor behandles aggressivt og etter fastlagt skjema. Vanligvis varer krampeanfall i 1–1 1/2 minutt, komplekse partielle anfall 1–2 minutter (3, 4). Alle anfall som varer over 4–5 minutter, bør derfor oppfattes som starten på en potensiell status epilepticus (5) og behandles tiltakende aggressivt etter en fast plan (tab 1). Andre har valgt ti minutter som slik definisjon (6).

Årsaker til status epilepticus

Omtrent halvparten av dem som rammes av dette, er uten kjent epilepsi. Årsaken er ofte akutt underliggende sykdom, som infeksjoner, hjerneslag, svulster eller akutte toksiske og metabolske tilstander. Status epilepticus kan være en isolert episode eller etterfølges av epilepsi. Ved kjent epilepsi er svikt i inntak av antiepileptisk medikasjon sannsynligvis viktigste årsak, etterfulgt av alkoholbruk, akutte interkurrente sykdommer, metabolske forstyrrelser, infeksjoner eller progrediering av bakenforliggende sykdommer i sentralnervesystemet (1, 6–9).

Prognosen avhenger først og fremst av den til grunnliggende sykdom (6–9), dernest av varigheten av anfallet og alder (8). Årsa-

kene kan variere med alderen. Hos barn under 16 år er status epilepticus hyppig som debutanfall ved epilepsi (1), og feber og infeksjoner er hyppigere årsak enn hos voksne (9).

Konvulsiv status epilepticus har alvorlig prognose pga. risiko for komplikasjoner, men ikke-konvulsiv status med komplekse partielle anfall kan ha en like alvorlig prognose, det avhenger av underliggende sykdomsårsak (10).

Behandling av status epilepticus

Pasienter med status epilepticus skal innlegges i sykehus. Behandlingen skal følge et fastlagt skjema (tab 1), som kan variere fra avdeling til avdeling (11–14). Dersom man kommer til pasienten innen 2–3 minutter etter at et anfall har startet, bør man gi diazepam 5–10 mg intravenøst. Hvis anfallene vedvarer eller residiverer, bør man først gi en ny injeksjon med 10–20 mg diazepam intravenøst, alternativt starte opp med en metningsdose av fenytoin på 20 mg/kg første døgn. Dosen kan gis som én eller flere infusjoner. Preparat gis i en stor vene. Hos barn, eldre og hjertesyke bør man ikke dosere raskere enn 25 mg/min. Full effekt av dosen forventes innen 20–30 minutter. Eventuelt kan tilleggsdoser på 5 mg/kg gis, inntil total døgndose på 30 mg/kg/døgn (14). Siden doseres fenytoin i henhold til serumkonsentrasjonen, som bør være i overkant av referansenivået, dvs. 80–120 µmol/l.

I og med at Epinat for injeksjon ble avregistrert i Norge i 2002, har de fleste sykehus med erfaring i behandling av status epilepticus valgt å erstatte epinat med fosfentoin (Pro-Epanutin). Dosen må økes, idet 150 mg fosfentoin tilsvarer 100 mg fenytoin. Fosfentoin doseres imidlertid i henhold til an-



Fakta

- Status epilepticus er en viktig og potensielt livstruende form for epileptiske anfall
- Status epilepticus krever rask og systematisk behandling etter en fastlagt plan
- Prioritering av medikasjon er i dag diazepam, proepanutin eller natriumvalproat og ev. barbituratnarkose
- Det er viktig med rask avklaring av underliggende årsak

Tabell 1 Trinnvis behandling av konvulsiv status epilepticus hos voksne

Tid (min)	Tiltak
	<i>Generelle tiltak</i>
0–5	Diagnostisere anfallstype ved observasjon Etablere frie luftveier, eventuelt O ₂ på nesekateter og intravenøs tilgang for blodprøver og infusjon
5	Ved sterk mistanke eller dokumentert hypoglykemi gis 100 mg tiamin og 50 ml med 50 % glukose intravenøst hos voksne Under behandlingen skal puls, blodtrykk og eventuelt EKG monitoreres
	<i>Antiepileptisk behandling</i>
5–10	Diazepam (0,25 mg/kg) intravenøst med 5 mg/min Effekt forventes etter 3, maksimum 5 min
15	Eventuelt gis en bolusdose nr. 2 av diazepam på 10 mg
20–25	Hvis status epilepticus ikke stopper, gis en intravenøs metningsdose av fosfenytoin dosert etter fosfenytoinekvivalenter Metningsdosen er 15 mg/kg. Vanlig dosering er 100 mg/min, med maksimum 150 mg/min. Hos eldre og barn eller hjertesyke gis 100 mg/min. I alt vil man kunne ettergi inntil total metningsdose på 25 mg/kg/dag. Dosen fortynnes 1 : 1 i 0,9 % natriumklorid Som alternativ til fosfenytoin kan man gi valproat (Orfiril) intravenøst som bolus 900 mg (3 ampuller à 3 ml; 100 mg/ml) over 10 min. Ved manglende effekt etterinjiseres 300 mg/10 min til anfallskontroll (initialdose; ca. 15 mg/kg kan etterfølges av infusjon med 1 mg/kg/t)
60	Hvis status epilepticus ikke stopper, skal pasienten intuberes og barbituratnarkose startes i samarbeid med anestesilege. I Norge brukes tiopental (Pentotal-Na); 100–250 mg som initialbolus, etterfulgt av infusjon under monitorering av EEG

Tabell 2 Annen medikamentell behandling av konvulsiv status epilepticus hos voksne

Fenobarbital	Kan gis intravenøst med 20 mg/kg og 50–100 mg/min. Observasjon er viktig pga. sedasjon og blodtrykksfall. Hvis dette gis etter benzodiazepin, må pasienten intensivovervåkes
Rivotril	Bolusinfusjon 0,5–4 mg intravenøst og infusjon av 0,1 mg/kg/døgn
Lidokain	Testdose 2–4 mg/kg. Infusjon 1–4 mg/kg/t. NB: EKG
Propofol	Eventuelt bolus 2 mg/kg, så infusjon 5–10 mg/kg/t Godt alternativ som behandling i timer til ett døgn, under kontroll av anestesilege. Ikke egnet for langvarig narkose
Klometiazol	Eventuelt ved abstinensutløste anfall
Paraldehyd	Kan gis som 4 % løsning rektalt!

Tabell 3 Behandling av komplikasjoner ved status epilepticus

Hypertermi	Dårlig prognostisk tegn etter 30 minutter. Skal forsøkes senket ved kjøling eller medikamentell behandling
Hypotensjon	Dopamin, ev. noradrenalin Blodtrykksfall som krever vedvarende pressor er dårlig prognostisk tegn under narkose, som ev. må stoppes!
Infeksjoner	Symptomatisk behandling
Hypoksi	Oksygentilførsel. Ved respiratorbehandling skal pasienten være normoventilert
Cerebralt ødem	Rutinemessig antiødembehandling er omdiskutert og foreslås ikke. Ved tegn til ødem gis mannitol fremfor acetazolamid
Elektrolyttforstyrrelser	Korrigeres! Husk forsiktig korreksjon av hyponatremi. Serum-Na ⁺ , K ⁺ , kalsium og magnesium skal overvåkes
Tromboflebitter	Tromboseprofylakse under narkose og langvarig sengeleie!

tall fenytoinekvivalenter. Fenytoinekvivalenter er definert slik at 1 mg fosfenytoinekvivalent svarer til 1 mg fenytoin (Epinat/Phenhydan etc.). Ved intravenøs injeksjon av fosfenytoin må man fortsatt være oppmerksom på blodtrykksfall og vevsirritasjon, men disse komplikasjonene er mindre vanlige enn ved infusjon av fenytoin. Ved infusjon skal fosfenytoin fortynnes 1 : 1 med isoton NaCl eller glukose. Vanlig bolusdose fosfenytoin er 15 mg fosfenytoinekvivalent/kg kroppsvekt (kfr. Felleskatalogen). Fosfenytoin kan injiseres raskere enn fenytoin, men farten bør ikke overstige 100 fosfenytoinekvivalenter/min. Fordelen er noe bedre bivirkningsprofil og noe raskere infusjon, men fordi det tar ca. åtte minutter å omdanne fosfenytoin til fenytoin in vivo, blir tidskurven for fenytoinkonsentrasjonen i blod ikke vesentlig forskjellig fra fenytoin selv (14).

Som alternativ til (fos)fenytoin kan man gi natriumvalproat intravenøst (15) (tab 1). Hvis krampeanfallet fortsatt ikke lar seg stoppe, bør barbituratnarkose innledes innen 60 minutter etter siste fenytoininjeksjon. Det må skje i samråd med anestesilege. I Norge brukes tiopental. Det gis en bolusinjeksjon på 100–250 mg over ca. 30 sekunder, fulgt av ytterligere bolusdoser på 50 mg eller infusjon via pumpe. Pasienten monitoreres med daglig EEG, eller «cerebral funksjonsmonitorering», fordi målet er å oppnå et flatt EEG med innslag av korte utbrudd av bølger med høy amplitude (burst-suppression-mønster), med ca. 4–9 EEG-utbrudd per minutt (13).

Fenobarbital kan gis intravenøst som alternativ til benzodiazepin tidlig ved status epilepticus eller senere (tab 2). Hvis det gis etter diazepam, må pasienten overvåkes i intensivavdeling/-post. Som alternativ til tiopental kan fenobarbitalinfusjon gis, med bolus på 10–20 mg/kg. Dette kan etterfølges av daglig infusjon av 1–4 mg/kg/dag intravenøst.

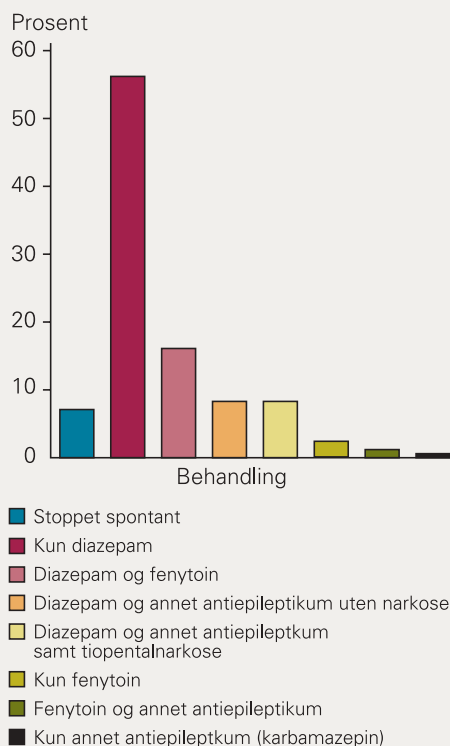
Andre antiepileptika som kan brukes ved status epilepticus (tab 2) er klonazepam, enten i stedet for diazepam eller som tilleggsbehandling, f.eks. ved myokloner anfall. Lidokain kan gis med en intravenøs testdose på 2–4 mg/kg som bolus. Slik behandling krever EKG-monitorering, og behandlingen bør ikke vare lenger enn 2–4 dager (tab 2). Forsøksvis kan man prøve ut propofol, som har kort virketid og kan være meget effektivt. Imidlertid er optimal dose og varighet av behandlingen ikke entydig fastlagt.

Som en viktig hovedregel skal basismedikasjonen hos pasienter med kjent epilepsi opprettholdes i tillegg til annen akuttbehandling.

Behandling av komplikasjoner

Som anført (tab 3) skal glukose og tiamin gis som infusjon ved minste mistanke om hypoglykemi. Hypertermi er et dårlig prognostisk tegn etter de første 30 minutter av status

Figur 1



Behandling av status epilepticus i 169 tilfeller hos 100 pasienter (19). 56 % responderte på diazepam alene

epilepticus (14), og temperaturen må senkes ved hjelp av kjøling, antiflogistika, antibiotika etc., ved uttalt hypertermi eventuelt med nevrologisk blokade (11). Behandlingen av status epilepticus må overvåkes med EEG, slik at ikke bare kliniske anfallsmanifestasjoner stoppes, men også epileptisk aktivitet på EEG.

Hypotensjon er kjent bivirkning av flere antiepileptika. Ved langvarig behov for bruk av pressor er prognosen dårlig, og man bør vurdere seponering av narkosen. Pasientene bør ha tromboseprofylakse og skal normoventileres, idet hyperventilering, som brukes for å redusere cerebralt trykk, kan gi fokal iskemi og skade under pågående status epilepticus.

Behandling av konvulsiv status epilepticus hos barn

Generelt følges retningslinjene for behandlingen hos voksne, med noen unntak. Diazepam gis ofte i dose på 0,2–0,3 mg/kg intravenøst med 2 mg/min. Fenytoin kan gis med 1 mg/kg (25 mg/min) til en metningsdose som vanligvis ikke overskrider 20 mg/kg/dag.

Behandling av ikke-konvulsiv status epilepticus

Ikke-konvulsiv status epilepticus skyldes oftest vedvarende komplekse partielle anfall, sjeldnere absensanfall. I prinsippet følges prosedyren for konvulsiv status epilepti-

cus, men mindre aggressivt. Ofte har diazepam kortvarig effekt, og fenytoin gis med metningsdose på 20 mg/kg/døgn. Særlig ved mer langvarige tilfeller med f.eks. forvirringstilstander, fjernhet, uro etc. har vår erfaring noen ganger vært at diazepam har kort og forbigående effekt (16). Ofte må man anvende kombinasjonsbehandling. Benzodiazepiner er derimot svært effektive ved absens (14). Ved sent opptredende krampeanfall i løpet av en ikke-konvulsiv status epilepticus må behandlingen være aggressiv fordi det er et dårlig prognostisk tegn. Man bør for øvrig alltid tenke på muligheten av en slik tilstand hos pasienter som ikke våkner opp etter narkose eller intensivbehandling (17).

Generelle kommentarer

Ved såkalt intraktabel status epilepticus må anfallsdiagnosen og diagnosen av eventuell underliggende sykdom revurderes. Man må tenke på muligheten av såkalt ikke-epileptiske anfall (18). Det er også viktig å identifisere postanoksisk myokloni, som ikke skal behandles med fenytoin.

Ved tidlig inngripen og systematisk behandling er prognosen stort sett god ved behandling av status epilepticus (1, 14, 19). Langvarig status epilepticus kan imidlertid gi alvorlige nevrologiske sekveler, med bl.a. hippocampussklerose og kognitive utfall (1, 20, 21).

Selv i en populasjon av pasienter med

etablert status epilepticus med over 30 minutters anfallsvarighet, responderte ca. 60 % på førstelinjebehandlingen med diazepam og eller fenytoin i et amerikansk materiale (6, 14). Det samsvarer med våre egne data, der 56 % av 169 anfall hos 100 pasienter ble stoppet av diazepam alene (fig 1).

Litteratur

- Shorvon S. Status epilepticus. Its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
- Theodore WH, Porter RJ, Albert P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O et al. The secondarily generalized tonic clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 1994; 44: 1404–7.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985; 30: 389–99.
- Lowenstein DH, Bleck T, MacDonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 120–2.
- Treiman D. Generalized convulsive status epilepticus. I: Engel J jr., Pedley TA, red. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 669–80.
- Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993; 43: 483–8.
- Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994; 35: 27–34.
- DeLorenzo RJ, Towne AR, Pellock JM, Ko D. Status epilepticus in children, adults, and the elderly. *Epilepsia* 1992; 33 (suppl 4): S15–25.
- Krumholz A, Sung GY, Fisher RS, Barry E, Bergey GK, Grattan LM. Complex partial status epilepticus accompanied by serious morbidity and mortality. *Neurology* 1995; 45: 1499–504.
- Simon RP. Management of status epilepticus. I: Pedley TA, Meldrum BS. *Recent advances in epilepsy*. Bd. 2. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985: 137–60.
- Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854–9.
- Bauer J, Elger CE. Management of status epilepticus in adults. *CNS Drugs* 1994; 1: 26–44.
- Treiman DM. Treatment of status epilepticus. I: Engel J jr., Pedley TA, red. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 1317–23.
- Hönnack D, Löscher W. Intravenous valproate: onset and duration of anticonvulsant activity against a series of electroconvulsions in comparison with diazepam and phenytoin. *Epilepsy Res* 1992; 13: 215–21.
- Karlsen B, Engelsen B, Lillebø A. Ikke-konvulsiv status epilepticus – anfallsvis konfusjon og kognitiv svikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 3526–9.
- Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000; 54: 340–5.
- Engelsen BA, Karlsen B, Gramstad A, Lillebø A, Aarli JA. Nonepileptic seizures (NES): overview and selected cases from an epilepsy unit. *Advances in Clinical Neurosciences* 2000; 10: 107–30.
- Engelsen BA, Telstad W. Status epilepticus in Western Norway. *Epilepsia* 1995; 36 (suppl 3): 224.
- Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and complications. *Epilepsia* 2000; 41 (suppl 2): S23–30.
- Dodrill CB. Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social functions in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27: 399–411.