



Titel:	Status epilepticus (børn > 1 måned)
Forfattergruppe:	Peter Uldall, Christina Høi-Hansen, Charlotte Olesen
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Neurologiudvalget
Tovholders navn og mail:	Charlotte Olesen, charoles@rm.dk

Status epilepticus (børn > 1 måned)

Indholdsfortegnelse

Definition	1
Baggrund	1
Behandling af konvulsiv status	2
Almen behandling	2
Uddybende kommentarer til antiepileptika	3
Non convulsivt status epilepticus	5
DRG koder	5
Litteratur	6

Definition

Der findes 2 former:

1. Konvulsiv status (tonisk- klonisk)
2. Non-Konvulsiv status (absencer eller fokal status med påvirket bevidsthed/adfærdsændring)

Definition konvulsivt status:

- Begyndende status: >5 min varende anfald.
- Etableret status: Mindst 30 minutter varende epileptisk anfald eller flere tilbagevendende epileptiske anfald, uden at barnet kommer helt til bevidsthed mellem anfaldene.
- Refraktært status: Ingen respons på 3 eller flere antiepileptika og over 60 min. varighed.

Baggrund

Konvulsivt status er en livstruende tilstand, hvor risikoen for hjerneskade afhænger af tilstandens varighed, hvorfor tilstanden skal behandles aggressivt. Den ses hos:

1. Tidligere raske børn
2. Ved feberkramper
3. Patienter med kendt epilepsi og / eller kronisk eller akut neurologisk sygdom.

Årsager til konvulsivt status epilepticus

Idiopatisk	Neurologisk intakte børn første anfald, eller i behandling med antiepileptika	30%
Kronisk symptomatisk	Tidligere påvist hjerneskade f.eks. mental retardering, cerebral parese	15%
Febrilt udløst	Feberkrampe (oftest første feberkrampeanfald)	20%
Akut symptomatisk	Meningitis, encephalitis, akut hjernetraume, systemisk metabolisk sygdom (hypoglykæmi/forgiftning), pludselig seponering af antiepileptika	30%
Progressiv encephalopati	Neurometaboliske sygdomme Hjernetumorer	2,5% 2,5%

Behandling af konvulsiv status

Startes ved kramper, der varer mere end 5 minutter. Diagnosen non konvulsivt status kræver EEG-undersøgelser og behandlingen er anderledes end for den konvulsive (se nedenfor).

Almen behandling

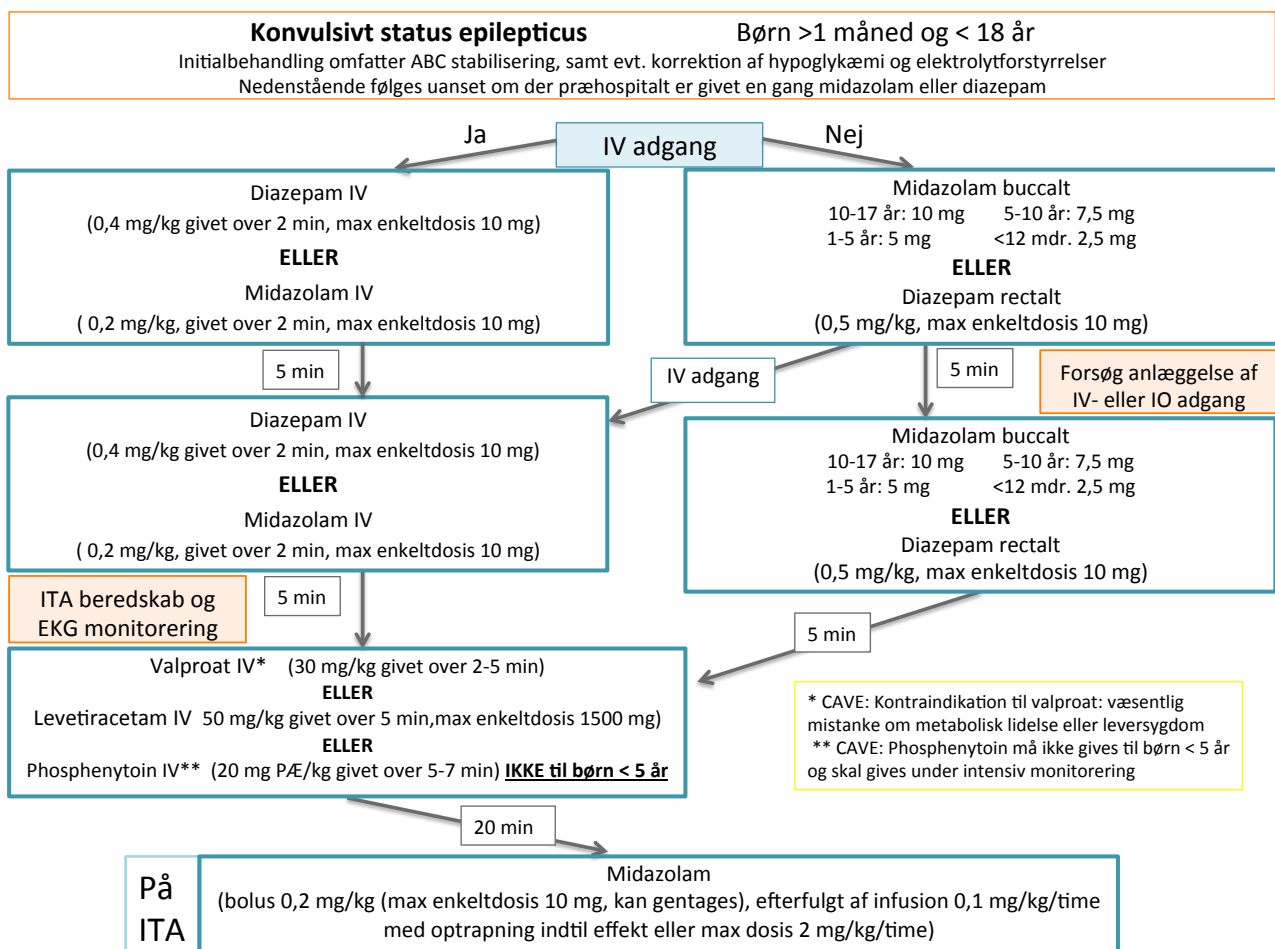
1. **ABC**-stabilisering og monitorering.
2. **D**: Fokuseret neurologisk vurdering.
3. **E**: Anamnese: Varighed af kramper, medicin givet før anfald, mulig ætiologi. Husk temperatur og blodsukker.
4. Antiepileptika: (Se skema nedenfor)
5. Etablere iv/io adgang: 0,9 % NaCl, glukose kun ved hypoglykæmi.
6. Blodprøver: Blodsukker, syre/base, nyretal, levertal, calcium, magnesium, hæmoglobin, L+D, trombocytter, CRP, S-antiepileptika.
7. Ætiologiske overvejelser:
 - a) Infektion/febril. Hvis anfald har varet > 30 min eller der er fokal neurologi startes meningitis behandling og lumbalpunktur foretages i stabil fase, hvor der ikke er mistanke om forhøjet intrakranielt tryk.
 - b) Pludselig seponering af antiepileptika (sædvanlig medicin genopstartes i sonde / iv)
 - c) Neurometabolisk sygdom (urinundersøgelse)
 - d) Forgiftning

- e) Rumopfyldende proces (scanning)
 f) Pyridoxin-afhængige kramper

8. Forebyggelse af komplikationer: Hypoksi, hypotension, forhøjet intrakranielt tryk, lungeødem, hypertension, acidose, arythmi, hypertermi, DIC, organsvigt m.v.

9. EEG: EEG gennemføres hvis patienten ikke som forventet genvinder bevidsthed for at udelukke non-konvulsiv status epilepticus. Kontinuerlig EEG (cEEG) kan bruges hos patienter med bekræftet non konvulsiv status, i refraktær status, hvor behandlingen styres under EEG kontrol, og hos intuberede/sederede patienter på intensivafdelingen.

Medicinsk behandling af konvulsiv status epilepticus



Første prioritet: Valproat. Kun ved væsentlig mistanke om metabolisk sygdom eller hvis patienten allerede er i valproatbehandling vælges:

Anden prioritet: Levetiracetam. Hvis Valproat er kontraindiceret og pt. har nyresvigt vælges:

Tredje prioritet: Phosphenytoin. Må ikke gives til børn < 5 år.

Børn under 3 år: overvej altid Pyridoxin ved behandlingsrefraktær status, se dosis længere nede i teksten.

Uddybende kommentarer til antiepileptika

Diazepam / Midazolam buccalt (Buccolam) / Midazolam iv (Dormicum)

Såfremt barnet er i fast behandling med benzodiazepimer, f.eks. Rivotril eller Frisium, kan suppleres med Kloralhydrat rektalt, 500 mg < 5 år, 1 gram 5 – 10 år, 2 gram > 10 år.

Midazolam (Dormicum) kontinuerlig infusion: Midazolam gives som bolus 0,2 mg/kg iv efterfulgt af infusion 0,1 mg/kg/time til max 2 mg/kg/time. Bolus kan gentages hver 5.-10. minut, med optrapning af infusion til effekt eller max 2 mg/kg/time

Der er risiko for respirationsdepression og hypotension. Omkring 15% af børnene kræver ventilation i respirator ved maximal dosis. Kontinuerlig midazolam infusion og gentagen bolus skal foregå på afdeling med mulighed for intensiv behandling i samarbejde med anæstesi-personale. Aftrapning kan foregå med 0,05 mg/kg/time hver 3. time typisk efter 1 døgn anfallsfrihed.

Ved benzodiazepin-resistent status (fortsatte kramper efter 2 gange indgift af diazepam eller midazolam, enten iv (foretrukket ved iv- adgang), buccalt eller rektalt), skal der behandles med ét præparat før midazolam bolus og infusion på ITA.

Der behandles med enten valproat, levetiracetam eller fosphenytoin.

Valproat (Orfiril)

Valproat fås som iv. medikament (Orfiril injektionsopløsning med 3 ml's ampuller, der indeholder 300 mg natriumvalproat). Dosis er 30 mg Valproat/kg. Injiceres over 2 – 5 min. Virkningen ses efter 1 – 5 min. Må ikke bruges hos børn med kendt leversygdom eller mistanke om neurometabolisk / mitokondrie sygdom. Der er kun behov for at måle serum valproat og vanlige følgeprøver hvis der vælges at give vedligeholdelsesbehandling.

Levetiracetam (Keppra)

Levetiracetam (Keppra) kan gives ved kontraindikationer til Valproat. Dosis er 50 mg/kg givet som rolig bolus over 5 min, maks. enkeldosis 1500 mg, maks. koncentration 15 mg/ml.

Levetiracetam/Keppra/Keveysy findes i præfabrikerede blandinger i dosis 5, 10 og 15 mg/ml. Hvis der anvendes hætteglas Keppra er der 500 mg i et hætteglas (5 ml á 100 mg/ml), som skal fortyndes med 100 ml isotonisk glucose eller NaCl, jvf. produktresumé.

Stoffet har ingen kendte interaktioner. Hvis der vælges vedligeholdelsesbehandling gives 20 mg/kg x 2 dagligt enten iv. eller p.o.

Fosphenytoin (Pro-Epanutin)

Må kun gives til børn og unge over 5 år.

Der er indsat doseringsskema for Pro-Epanutin som bilag sidst i dokumentet.

Der er risiko for kardiell arytmie og hypotension (Ekg og blodtryk bør monitoreres ved intensiv observation under indgift og frem til 20 min. efter). Til forskel fra Phenytoin giver Fosphenytoin ikke vævsnekrose og kan gives hurtigere. Virkningen indsætter imidlertid ikke hurtigere, idet Fosphenytoin først i kroppen skal omsættes til Phenytoin. Man regner med, at Phenytoin bør virke efter 15 minutter efter indgift. Fosphenytoin kan også gives im., men virker da først efter 30 min. Dosis er den samme.

Pro-Epanutin udskrives i PÆ (Phenytoin Ækvivalenter), således at 1,5 mg Fosphenytoin = 1 mg PÆ. Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml) fortyndes med lige dele NaCl (0,9 %) eller glukose (5%).

Opløsningen, der nu er på 25 mg PÆ/ml bruges til injektion. Dosis gives som bolus over 5-7 min. Se-phenytoin måles 1–2 timer efter indgift akut (Foretages akut efter tlf. aftale med nogle klinisk biokemiske afdelinger). Hvis værdien ligger i niveau (40 – 80 mikromol/L) gives intet ekstra. Ved lavere værdier gives 5 mg PÆ/kg ekstra iv. Hvis Fosphenytoin fortsættes, gives næste dosis 8–10

timer senere og derefter hver 12. time (spædbørn dog efter 8 timer). Vedligeholdelsesdosis er 6–8 mg PÆ/kg/døgn for børn < 2 år og 5–6 mg PÆ/kg/døgn for større børn. Dosis i øvrigt afhænger af se-phenytoin, som bør måles dagligt, så længe der gives iv. medicin. Dosis er den samme, når man overgår til Phenytoin pr.os.

Fenemal

Dosis er 20 mg/kg iv. Injiceres over 10 min. Effekt kan ikke forventes før ca. 20 min. efter infusion er givet. Ved fortsat behandling gives næste dosis 8 timer senere og derefter hver 12. time. 2 – 4 mg /kg. Daglige se-Fenemal målinger er nødvendige i starten, ligesom Phenytoin.

Specielle forhold

Kloralhydrat rektalt kan også være et alternativ: 500 mg < 5 år, 1 gram 5 – 10 år, 2 gram > 10 år. Dormicum og Pro-Epanutin kan gives im. (samme dosis som iv.). Kloral er et gammelt, men effektivt præparat, der ofte virker synergistisk med Diazepam. Optages i løbet af få min. efter rektal applikation.

Børn under 2 år uden ætiologi overvej pyridoxin. Dosis er 100 mg iv og hvis der ikke er effekt gentages dette op til en dosis på 500 mg. Der fortsættes med 30 mg/kg/dag i 3 doser 3-5 dage. Herefter evt. PLP oralt (pyridoxal 5'-phosphat) 30-60 mg/kg/dag i 4-6 daglige doser i 3 dage.

Ved langvarig refraktært status evt. kontinuerlig EEG, barbiturat coma, ketogen diæt eller epilepsikirurgi.

Non convulsivt status epilepticus

Diagnose:

Baseres på EEG og klinik (ændret adfærd, somnolens, tabte færdigheder, utidig m.v.)

Kontrol: Daglige EEG-optagelser/cEEG

Medicin: Benzodiazepiner, Valproat, Fenemal, Prednisolon, Lamotrigin, Topiramet. Levetiracetam.

DRG koder

Status epilepticus	DG41
Generaliseret tonisk-klonisk status epilepticus	DG410
Non-konvulsivt status epilepticus af absencetype	DG411
Non-konvulsivt komplekst partielt status epilepticus	DG412
Anden form for status epilepticus	DG418
Status epilepticus UNS	DG419

Litteratur

Shorvon S. Status Epilepticus. Cambridge University Press 1994

Uberall MA, Trollmann R, Wunsiedler U, Wenzel D. Intravenous valproate in pediatric epilepsy

patients with refractory status epilepticus. *Neurology*; 2000; 1, 2188 – 89

Ramsay RE, Uthmann B, Leppik I E et al. The tolerability and safety of Valproate Sodium given as an intravenous infusion. *Epilepsy* 1997; 10: 187 – 93

Pellock J. Fosfentyoin use in children. *Neurology* 1996; 46 (suppl. 1):514 – 16

Garr RE, Appleton RE, Robson WJ et al. Children presenting with convulsions (including status epilepticus) to be a paediatric accident and emergency department. An audit of a treatment protocol. *Dev Med Child Neurol* 1999, 41: 44 – 47.

Glauser T, Shinnar S, Gloss D et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society *Epilepsy Curr.* 2016 Jan-Feb; 16(1): 48–61.

Richard MO , Chivon C Ahtus D et al. Phenytoin monitoring in status epilepticus in infants and children. *Epilepsia* 1993, 34; 144 – 50

Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol.* 2008 Jun;38(6):377-90.

Goraya JS, Khurana DS, Valencia I, Melvin JJ, Cruz M, Legido A, Kothare SV. Intravenous levetiracetam in children with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2008 Mar;38(3):177-80.

McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Jul 16-22;366(9481):205-10.

Produktresumé.dk

NKR Epilepsi hos børn og unge, Sundhedsstyrelsen, 2015.

Nyt fra Lægemiddelstyrelsen 1;1: September 2017:
https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2017/nyt-fra-laegemiddelstyrelsen/~/_media/37BA84EB45434059B5C95288AC5CFE4B.ashx.

Bilag doseringsvejledning Pro-Epanutin

BØRN FRA 5 ÅR OG ÆLDRE					
Patientvægt (kg)	Bolusdosis af fosphenytoin			Volumen, der skal anvendes til fortynding (ml)	Minimuminfusionstid (min.)
	mg phenytoinnatrium-ækvivalenter (mg PÆ)	ml fosphenytoin	Nødvendigt antal hætteglas		
44 ^a	660	13,2	1 helt + 1 delvis	13,2	5
43	645	12,9	1 helt + 1 delvis	12,9	5
42	630	12,6	1 helt + 1 delvis	12,6	5
41	615	12,3	1 helt + 1 delvis	12,3	5
40	600	12	1 helt + 1 delvis	12	5
39	585	11,7	1 helt + 1 delvis	11,7	5
38	570	11,4	1 helt + 1 delvis	11,4	5
37	555	11,1	1 helt + 1 delvis	11,1	5
36	540	10,8	1 helt + 1 delvis	10,8	5
35	525	10,5	1 helt + 1 delvis	10,5	5
34	510	10,2	1 helt + 1 delvis	10,2	5
33	495	9,9	1 delvis	9,9	5
32	480	9,6	1 delvis	9,6	5
31	465	9,3	1 delvis	9,3	5
30	450	9	1 delvis	9	5
29	435	8,7	1 delvis	8,7	5
28	420	8,4	1 delvis	8,4	5
27	405	8,1	1 delvis	8,1	5
26	390	7,8	1 delvis	7,8	5
25	375	7,5	1 delvis	7,5	5
24	360	7,2	1 delvis	7,2	5
23	345	6,9	1 delvis	6,9	5
22	330	6,6	1 delvis	6,6	5
21	315	6,3	1 delvis	6,3	5
20	300	6	1 delvis	6	5
19	285	5,7	1 delvis	5,7	5
18	270	5,4	1 delvis	5,4	5
17 ^a	255	5,1	1 delvis	5,1	5

^aSe Administration af bolusdosis ovenover for patienter, der vejer < 17 kg eller > 44 kg. Der henvises til produktresumeeet for alle ordineringsoplysninger.

PAA000000