



Titel:	Status epileptikus børn > 1 måned
Forfattergruppe:	Christina Høi-Hansen, Martin Boxill, Martin Fabricius, Charlotte Olesen, Jette Dettmann
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Jette Dettmann Nielsen
Tovholders navn og mail:	Jette.dettmann.nielsen@regionh.dk

Status epileptikus (børn > 1 måned)

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	2
Undersøgelser	3
Behandling	3
Monitorering	6
Diagnosekoder	7
Referencer	7
Interessekonflikter	8
Appendiks	9

Resume

Børn og unge med kramper over 3 min skal behandles efter nedenstående retningslinje, for at undgå længerevarende kramper /status epileptikus. Hurtig erkendelse og behandling er essentiel. Behandling iværksættes iht nedenstående flow-chart. Teksten beskriver mere detaljeret om doser og administration samt overvejelser og andre behandlingsforslag.

Baggrund

Konvulsivt status er en livstruende tilstand, Der er risiko for senfølger og 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:

	IKKE KENDT MED EPILEPSI	KENDT MED EPILEPSI
Særligt hos børn	- Feberkramper	
Børn og unge	- Neuroinfektion eller - inflammation ex ADEM - Strukturel CNS læsion - Metabolisk (især hypoglykæmi) - Elektrolytforstyrrelser - Uræmi - Forgiftninger	- Non-compliance / behandlingssvigt - Systemisk infektion
Særligt hos unge	- Abstinens	

Symptomer og objektive fund
Definitioner:

- Status epilepticus (SE): En tilstand med epileptiske anfald af abnorm lang varighed som efter et tidsrum medfører risiko for permanent cerebral skade.
- Konvulsivt SE (KSE): Langvarigt bilateralt (generaliseret) tonisk-klonisk anfald > 5 min. eller gentagne bilaterale (generaliserede) tonisk-kloniske anfald, hvor patienten ikke genvinder fuld bevidsthed imellem anfaldene.
- Non-konvulsivt SE (NKSE): En heterogen gruppe af tilstande med længerevarende epileptiske anfald (>10 min) med bevidsthedspåvirkning uden prominente motoriske symptomer. Diagnosen dokumenteres med EEG.
- Andre former for SE: Andre former for SE (der ikke er omfattet af KSE eller NKSE) f.eks. myoklon SE eller fokal motorisk SE uden bevidsthedspåvirkning (epilepsia partialis continua).
- Refraktær SE (RSE): SE, som fortsætter trods brug af benzodiazepin og et i.v. antiepileptikum.
- Superrefraktær SE (SRSE): SE, som forsætter/recidiverer mindst 24 timer, efter generel anæstesi er påbegyndt.
- Ophobede anfald/seizure clusters Tre eller flere anfald inden for et døgn, som ikke opfylder kriterierne for SE, dvs. hvor patienten genvinder bevidstheden imellem anfald.

Behandling startes ved kramper, der varer mere end 3 minutter. Diagnosen non-konvulsivt status kræver EEG-undersøgelser og behandlingen er anderledes end for den konvulsive (se nedenfor).



Differentialdiagnoser

Overvej PNES, Psykogene nonepileptiske anfald

Undersøgelser

Monitorering med saturation og evt EKG

Blodprøver: Blodsukker, syre/base, nyretal, levertal, calcium, magnesium, hæmoglobin, L+D, trombocytter, CRP, S-antiepileptika. Overvej lumbalpunktur, men først i stabil fase

Behandling

ABC-stabilisering og monitorering.

D: Fokuseret neurologisk vurdering.

E: Anamnese: Varighed af kramper, medicin givet før anfald, mulig ætiologi. Husk temperatur og blodsukker.

Antiepileptika: (Se skema nedenfor)

Etablere iv/io adgang: 0,9 % NaCl, glukose kun ved hypoglykæmi.

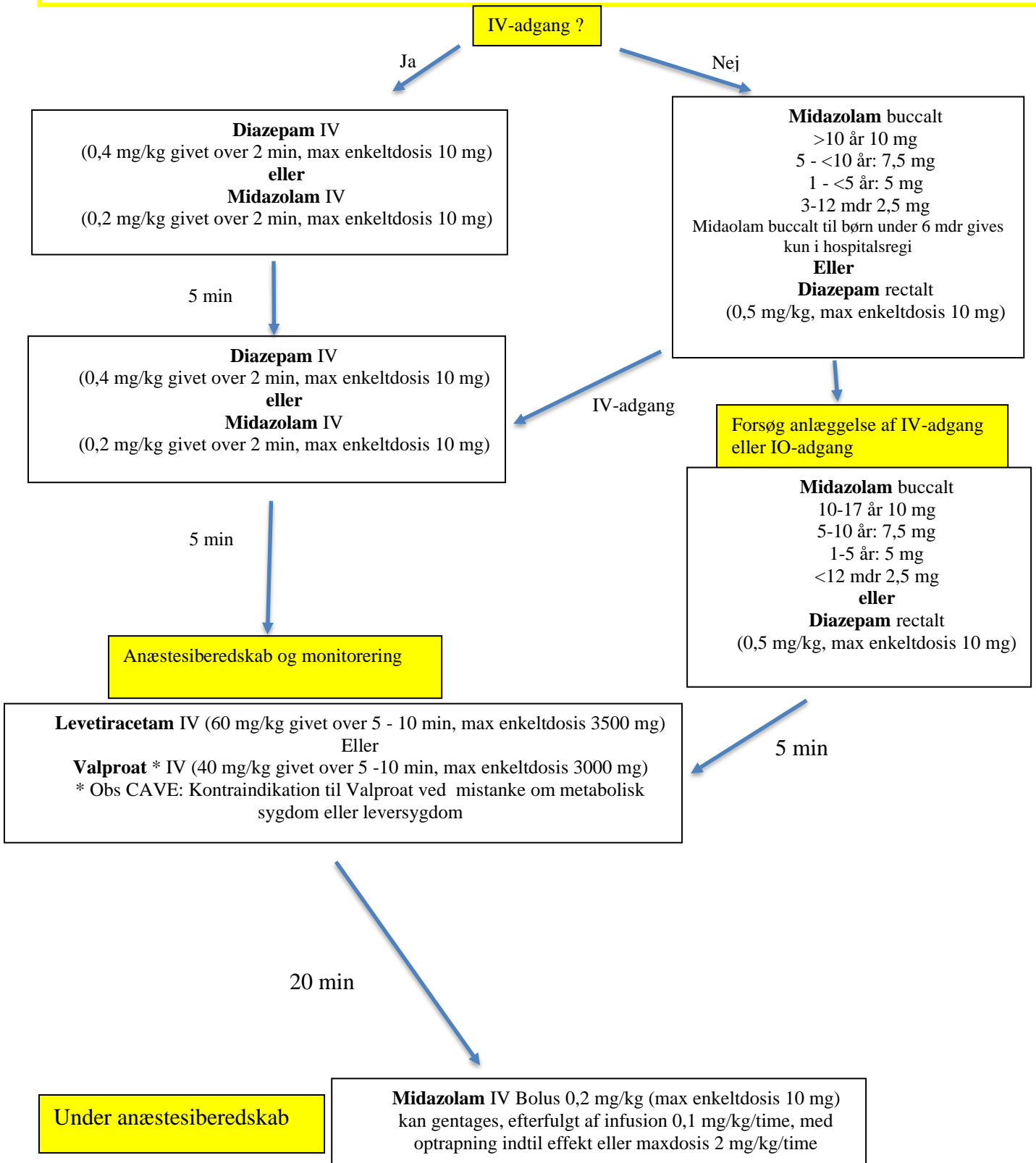
- Overvejelser: Infektion/febril. Hvis anfald har varet > 30 min eller der er fokal neurologi startes meningitis behandling.
- Pludselig seponering af antiepileptika (sædvanlig medicin genopstartes i sonde / iv)
- Neurometabolisk sygdom (urinundersøgelse)
- Forgiftning eller abstinenser
- Rumopfyldende proces (skanning)
- Pyridoxin-afhængige kramper

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

EEG: Der laves EEG, hvis patienten ikke som forventet, genvinder bevidsthed for at udelukke non-konvulsiv status epilepticus. Kontinuerlig EEG (cEEG) kan bruges med henblik på at bekræfte non-konvulsiv status, refraktær status, eller hvor behandlingen styres under EEG kontrol, samt hos intuberede/sederede patienter på intensivafdeling.



Konvulsivt status epilepticus børn > 1 mdr og under 18 år
Initialbehandling omfatter ABC stabilisering, samt evt korrektion af hypoglycæmi og elektrolytforstyrrelser.
Nedenstående følges uanset om der præhospitalt er givet midazolam eller diazepam



Første prioritet: Valproat eller Levetiracetam.

Obs CAVE Valproat ved mistanke om metabolisk sygdom eller kendt leversygdom.

Anden prioritet: Phosphenytoin eller Lacosamid

Phosphenytoin må ikke gives til børn < 5 år pga risiko for fejdosering, regnefejl og sparsom generel erfaring med dette præparat til børn. Der vurderes størst risiko for yngre børn (Phosphenytoin (Pro-Epanutin®) i.v. 20 mg PÆ/kg (Obs: se infusionsvejledning, maks. infusionshastighed 150 mg PÆ/min.) som mætningsdosis, efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 5 mg PÆ/kg/døgn i.v. eller phenytoin 5 mg/kg/døgn p.o., begge fordelt på 2-3 doser.

Lacosamid har vist sig at have gunstig effekt ved behandlingsrefraktær status epileptikus. (6 mg/kg, maks. enkeltdosis 400 mg som mætningsdosis, efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 6 mg/kg/døgn).

Børn under 2 år: overvej altid Pyridoxin ved behandlingsrefraktær status, se dosis længere nede i teksten.

Uddybende kommentarer til antiepileptika**Diazepam / Midazolam buccalt (Buccolam) / Midazolam iv**

Kan især til de små under 6 mdr være respirationsdæmpende.

Såfremt barnet allerede 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.

Valproat (Orfiril)

Valproat fås som iv. medikament (Orfiril injektionsopløsning med 3 ml's ampuller, der indeholder 300 mg natriumvalproat). Dosis er 40 mg Valproat/kg. Injiceres over 5-10 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/Kevesy)

Dosis er 60 mg/kg givet som rolig bolus over 5 -10 min, maks. enkeltdosis 3500 mg, maks. koncentration 15 mg/ml.

Levetiracetam/Keppra/Kevesy findes i præfabrikerede blandinger i dosis 5 og 10 mg/ml (Kevesy). Hvis der anvendes hætteglas Keppra er der 500 mg i et hætteglas (5 ml á 100 mg/ml), som skal fortyndes til en koncentration på max 15 mg/ml. 1 hætteglas 500 mg (5 ml) tilsættes 28 ml, 2 hætteglas 1000 mg (10 ml) tilsættes 56 ml og 3 hætteglas (15 ml) tilsættes 85 ml isotonisk glucose eller NaCl. Stoffet har ingen kendte interaktioner.

Hvis der vælges vedligeholdelsesbehandling gives 15-20 mg/kg x 2 dagligt enten iv. eller p.o.

Midazolam 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's anfaldsfrihed.

Phosphenytoin (Pro-Epanutin)

Må kun gives til børn og unge over 5 år med mindre særlige forhold er gældende.

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 Phosphenytoin ikke vævsnekrose og kan gives hurtigere. Virkningen indsætter imidlertid ikke hurtigere, idet Phosphenytoin først i kroppen skal omsættes til Phenytoin. Man regner med, at Phenytoin bør virke efter 15 minutter efter indgift. Phosphenytoin 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 Phosphenytoin 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.

Lacosamid

Lacosamid i.v. 6 mg/kg, max enkeltdosis 400 mg som mætningsdosis, efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 6 mg/kg/døgn. Gives over 15 til 60 min. Kan gives uden yderligere fortynding eller kan fortyndes med Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), glucose 50 mg/ml (5%) eller Ringerlactat.

Øvrige særlige tilfælde

Overvej Midazolam og Pro-Epanutin kan gives im. (samme dosis som iv.)

Kloralhydrat rektalt kan også være et alternativ: 500 mg < 5 år, 1 gram 5 – 10 år, 2 gram > 10 år.

Kloralhydrat 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 med kramper af ukendt ætiologi kan pyridoxin overvejes. Dosis er 100 mg iv og, hvis der ikke er effekt gentages dette op til en dosis på 300 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 superrefraktær status epilepticus overvejes overflytning til sygehus med mulighed for kontinuerlig EEG-monitorering. Der stiles efter sedation til EEGrafisk anfaldophør. Ketogen diæt eller epilepsikirurgi kan have en plads i håndteringen.

Propofol anbefales ikke anvendt til langvarig sedation af børn pga. risiko for propofol-infusionssyndrom.

Non convulsivt status epilepticus

Diagnose:

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

Kontrol: Daglige EEG-optagelser/cEEG. Der kan med fordel sammenholdes med EEG fra barnet i en fase hvor han/hun var i habitualltilstand, da nogle børn, f.eks. med epileptisk encefalopati, har EEGforandringer i habitualltilstand, der kan minde om NKSE.

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

Monitorering

I sjældne tilfælde kontinuerligt EEG-monitorering.

Diagnosekoder

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

Referencer

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. *F. Epilepsy* 1997; 10: 187 – 93

Pellock J. Fosfentytoin 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

National behandlingsvejledning og visitationsvejledning for epilepsi (NBV). Dansk Neurologisk Selskab, juni 2022. http://epilepsiselskabet.dk/wp-content/uploads/2022/06/National-Behandlings-og-Visitationsvejledning-for-Epilepsi_DNS_juni2022.pdf

Chimakurthy A, Ramsay R, Sabharwal V, Menon U. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of weight-based IV loading dose of lacosamide in the ICU. *Epilepsy Behav* 2021 Jan; 114 (ptA): 107449

Kapur J, Elm J, Chamberlain J, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, Shinnar S, Conwit R, Meinzer C, Cock H, Fountain N, Connor J et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2019; 381:2103-2113

Interessekonflikter

Ingen

Appendiks

Børn > 5 år: Eksempler på legemsvægt, samlet bolusdosis, maksimal infusionshastighed og samlet infusionstid			
Legemsvægt	Samlet bolusdosis (ved 20 mg PÆ pr. kg)	Maksimal infusionshastighed (ved 2 mg PÆ pr kg pr. minut)	Samlet infusionstid (ved 2 mg PÆ pr. kg pr. minut)
15 kg	300 mg PÆ	30 mg PÆ pr. minut	10 minutter
20 kg	400 mg PÆ	40 mg PÆ pr. minut	10 minutter
30 kg	600 mg PÆ	60 mg PÆ pr. minut	10 minutter
40 kg	800 mg PÆ	80 mg PÆ pr. minut	10 minutter
50 kg	1.000 mg PÆ	100 mg PÆ pr. minut	10 minutter