

# Status epilepticus hos barn

---

- En spørreundersøkelse og litteraturstudie

Southiya Markandu & Cecilie Oppedal

Oktober 2011

Det medisinske fakultet



Veileder: Claus Klingenberg, overlege ved barneavdelingen UNN Tromsø



## Innhold

|  |    |
|--|----|
| Resymé.....  | 5  |
| Forkortelser og begrepsforklaringer .....                    | 7  |
| 1.0 Teoretisk bakgrunn .....                                 | 10 |
| 1.1 Status epilepticus .....                                 | 10 |
| 1.1.1 Definisjon .....                                       | 10 |
| 1.1.2. Etiologi .....  | 11 |
| 1.1.3 Patofysiologi.....                                     | 11 |
| 1.1.4 Diagnostisering .....                                  | 12 |
| 1.2 Ulike former for status epilepticus .....                | 13 |
| 1.2.1 Konvulsiv status epilepticus .....                     | 13 |
| 1.2.2 Non-konvulsiv Status epilepticus .....                 | 14 |
| 1.2.3 Refraktær Status epilepticus.....                      | 16 |
| 1.3 Behandlingstilnærming .....                              | 17 |
| 1.3.1 Benzodiazepiner.....                                   | 17 |
| 1.3.2 Andre medikamenter som brukes i behandling av SE ..... | 20 |
| 1.3.3 Immunmodulerende behandling .....                      | 22 |
| 1.3.4 Ketogen diett .....                                    | 22 |
| 1.4 Prognose, komplikasjoner og sekvele .....                | 23 |
| 2.0 Material og metode .....                                 | 25 |
| 3.0 Resultater.....  | 26 |
| 3.1 Behandlingsaspekter ved SE .....                         | 26 |
| 3.1.1 KSE og NKSE .....                                      | 26 |
| 3.1.3 Refraktær SE.....                                      | 29 |
| 3.2 Diagnostisering og monitorering av behandling .....      | 30 |
| 3.2.1 Cerebral CT og MR .....                                | 30 |
| 3.2.2 EEG .....  | 30 |
| 3.3.3 Monitorering av medikamentadministrering .....         | 32 |
| 3.3 Behandlingstilnærming .....                              | 33 |
| 3.3.1 Benzodiazepiner.....                                   | 33 |
| 3.3.2 Alternative tilnæringsmåter ved RSE.....               | 35 |
| 4.0 Diskusjon.....   | 37 |
| 4.1 Bruk av prosedyreprotokoll .....                         | 37 |
| 4.2 Diagnostisering og monitorering av behandling .....      | 39 |

|   |    |
|---|----|
| 4.3 Benzodiazepiners plass i behandlingen ..... | 40 |
| 4.3.1. Prehospitalt.....                        | 40 |
| 4.3.2. Hospitalt.....                           | 41 |
| 4.4 Behandlingstilnærming ved RSE .....         | 43 |
| 5.0 Konklusjon.....                             | 46 |
| 6.0 Referanser.....                             | 47 |
| 7.0 Vedlegg 1: Spørreundersøkelse .....         | 51 |

## Resymé

### Bakgrunn

Status epilepticus (SE) er en nevrologisk akuttsituasjon definert som vedvarende eller gjentatte epileptiske anfall med varighet over 30 minutter uten rekonvalens av bevissthet mellom anfallene. SE skilles av praktiske grunner videre i konvulsiv SE (KSE) med krampeanfall og non-konvulsiv SE (NKSE) med absenser, eller fokale anfall med og uten bevissthetsendring. Førstnevnte er spesielt alvorlig og potensielt livstruende og skal dermed behandles aggressivt etter fastlagt skjema. I Norge har behandlingen av KSE gjennom flere år bestått av diazepam innen 5 minutter og fos-fenytoin innen 20–30 minutter. Dersom tilstanden vedvarer legges pasienten vanligvis i tiopentalnarkose innen 60 minutter. Pasienten har gått over i refraktær SE (RSE). Barnelegeforeningens Akuttveileder inneholder en kvalitetssikret behandlingsprotokoll som tar for seg behandling av SE. En slik prosedyreprotokoll er med på å sikre gode rutiner og kontinuitet i behandlingen. Med vår oppgave ønsket vi å kartlegge hvilke prosedyreprotokoller som eksisterer ved landets barneavdelinger og hvorvidt en slik protokoll brukes i behandlingstilnærmingen av KSE og NKSE. Er dette i tråd med erfaringer gjort internasjonalt?

### Metode

Grunnlaget for oppgaven er et ikke-systematisk litteratursøk på pubmed i tillegg til bøker som omhandler behandlingstilnærminger til barnenevrologi og epilepsi. Litteraturen har lagt en teoretisk ramme for utarbeidelse av en spørreundersøkelse omkring den rådende behandlingmessige tilnærmingen til SE i aldersgruppen 0–16 år, distribuert til overleger ved landets barneavdelinger.

### Resultater

Overleger ved fjorten av landets sykehus responderte på spørreundersøkelsen. Tretten av disse la grunnlaget for videre arbeid med oppgaven. Pasientgrunnlaget er varierende da både lokalsykehus og regionsykehus var blant respondentene. Flertallet av sykehusene behandler under 10 pasienter med SE på årsbasis; gjennomsnittlig 8,8 pasienter med KSE og 4 pasienter med NKSE. Akuttveilederens har en sentral plass i behandlingen, spesielt ved de mindre sykehusene. 8/13 angir å følge prosedyrene, noen mer aggressivt enn andre. Når det gjelder bruk av benzodiazepiner i behandlingen går det fram av spørreundersøkelsen at prehospital bruk er mer vanlig ved KSE enn ved NKSE. Diazepam er hos de fleste av respondentene førstevalg i behandlingen. Dersom man ikke kommer i mål med de vanligste anfallskuperende medikamentene, er mindre veldokumenterte behandlingstilnærminger verdt å prøve. Her er barbiturater av stor betydning; over en femårsperiode har 10/13 sykehus tatt i bruk barbiturater. Immunmodulerende behandling, plasmaferese og kortikosteroider som blir benyttet internasjonalt som et alternativ ved medikamentresistent SE er i Norge lite brukt. Ketogen diett er et annet alternativ. Litt under halvparten av respondentene angir at dette er en mulig behandlingstilnærming.

## Konklusjon

Akuttveilederen er et viktig verktøy i behandlingen av status epilepticus, og ser ut til å være bygd rundt den rådende behandlingstradisjonen i Norge. Internasjonalt fremlegger litteratur og behandlingsprotokoller en noe annerledes behandlingstilnærming.

## Forkortelser og begrepsforklaringer

### SE

Status epilepticus; kontinuerlig eller intermitterende anfall som vedvarer i mer enn 30 minutter uten full rekonvalens av bevissthet mellom anfallene.

### KSE

Konvulsiv status epilepticus; deles inn i generalisert konvulsiv status epilepticus, som innbefatter tonisk, klonisk, tonisk-klonisk-anfall og myoklonier, samt fokal konvulsiv status epilepticus.

### NKSE

Non-konvulsiv status epilepticus; fellesbetegnelse på SE uten klonier. Innbefatter fokale anfall med bevissthetsendring, tidligere kalt komplekse partielle anfall, og fokale anfall uten bevissthetsendring, tidligere kalt enkle partielle anfall, samt absenser.

### RSE

Refraktær status epilepticus; SE som vedvarer til tross for adekvat initial behandling. initial behandling" innbefatter førstelinje (benzodiazepiner) og andrelinje (fenytoin, valproat og fenobarbital) medikamenter (Shah, et al., 2009), (Novy, et al., 2009).

### Inhibitoriske aminosyrer

Gammaaminobutyric-acid (GABA) og glycin, der GABA er den viktigste inhibitoriske neurotransmitteren. GABA blir dannet fra glutamat ved hjelp av glutamatdekarboxylase. Det er to hovedtyper GABA-reseptorer; GABA<sub>A</sub> og GABA<sub>B</sub> (Guerrini, 2006). GABA<sub>A</sub>-reseptorer som hovedsakelig er lokalisert postsynaptisk er direkte koblet til kloridkanaler. GABA<sub>B</sub>-reseptorer er G-proteinkoblede reseptorer. De har en pre- og postsynaptisk inhibitorisk effekt ved å øke transmisjon av K<sup>+</sup> og inhiberer åpning av Ca<sup>2+</sup>-kanaler. (Rang, et al., 2003)

### Eksitatoriske aminosyrer

Hovedsakelig aspartat, glutamat og homocystein. Glutamat er den viktigste eksitatoriske neurotransmitteren i CNS, og konsentrasjonen her er mye høyere enn i annet vev. Glutamat i CNS kommer hovedsakelig enten fra glukose via sitronsyresyklus, eller fra glutamin som er syntetisert av gliaceller og tatt opp av nevroner. Glutamat virker på fire reseptortyper – N-metyl-D-aspartat (NMDA), α-amino-3-hydroxy-5-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA), kainate og metabotrope reseptorer. De tre første er ionotrope reseptorer og kation-kanaler. Metabotrope reseptorer er G-proteinkoblede reseptorer, og virker via intracellulære second messengers. Kanalene som blir kontrollert av NMDA-reseptorer er svært permeable for Ca<sup>2+</sup> og er blokkert av Mg<sup>2+</sup>. AMPA og kainate reseptorer er involvert i

rask eksitatorisk transmisjon; NMDA reseptorer medierer langsommere eksitatoriske responser. (Rang, et al., 2003)

#### Veileder i akutt pediatri

Første gang utgitt i 1998 av den Norske Barnelegeforening. En veileder i tilnærmingen til de vanligste og alvorligste akutte sykdommer hos barn – bygget på norsk behandlingstradisjon. 2. utgave av veilederen ble utgitt i 2007 og ett av kapitlene omhandler diagnostikk og behandling av SE (Norsk barnelegeforening, 2007).



## Innledning

Valg av temaet "Status epilepticus hos barn" har sin bakgrunn i arbeidet med funksjonshemmede barn der epilepsi ofte utgjør en del av symptombildet. Ett av disse barna fikk i 2008 diagnosen Lennox-Gastaut syndrom etter en lengre periode med intraktabel epilepsi og mange opphold ved Spesialsykehuset for epilepsi (SSE). Etter en svikt i medisinerings utviklet dette barnet en forverret anfallssituasjon, der et langvarig GTK-anfall på 20 minutt gikk over i en serie av absenser som vedvarte til tross for adekvat initialbehandling.

Medikamenter som diazepam og fos-fenytoin i maksimal dosering gav til slutt anfallskupering, men forsøk på seponering av disse etter oppnådd anfallskontroll, resulterte i nye serier med myoklonier. Istedenfor initiering av barbituratnarkose ble det startet opp med ketogen diett som dekke for nedtrapping av diazepam og fos-fenytoin. Håndteringen av dette tilfellet av refraktær SE virket til dels styrt av tilfeldigheter avhengig av personalet på vakt, samt hvilken kompetanse som på det aktuelle tidspunkt var rådende. Dette ga en undring omkring hvilke prosedyreprotokoller i behandlingen av SE som eksisterer ved landets barneavdelinger. Hvordan er den rådende praksisen, og er dette i tråd med erfaringer man har gjort seg internasjonalt?

Resultatet ble en litteraturstudie av SE og en spørreundersøkelse omkring rådende behandling ved SE, distribuert til overleger ved landets barneavdelinger.

## 1.0 Teoretisk bakgrunn

### 1.1 Status epilepticus

Epilepsiene er sykdommer der man ser uprovoserte anfall med hjernen som det primære utgangspunkt (Gjerstad, et al., 2003). Den kumulative livstidsinsidensen for epilepsi er 3 %, der halvparten av disse tilfellene begynner i løpet av barneårene. Omkring 10–20 % av disse er refraktære mot medikamenter, og medfører hyppige anfallsepisoder (Wolfe, et al., 2006). Et anfall er definert som en paroksymal ufrivillig forstyrrelse av hjernens funksjon, og er et resultat fra uttalt abnormal utladning i corticale nevroner (Freedman, et al., 2003). De fleste av disse anfallene opphører raskt uten noen form for behandling, men dersom anfallet vedvarer over 5 minutter er risikoen stor for at det utvikles til selvbærende status epilepticus (SE).

#### 1.1.1 Definisjon

SE er en heterogen gruppe tilstander karakterisert ved hyppige eller kontinuerlige elektrografiske anfall, ledsaget av alt fra generaliserte kramper til atferdsmessige forandringer som bare er synlig ved formell testing (Bertram, et al., 1990). I litteraturen råder det uenighet omkring den eksakte definisjonen av SE. Flere forfattere definerer det som gjentatte eller vedvarende anfall med varighet over 30 minutter, der det ved gjentatte anfall er mangelfull restitusjon mellom dem (Guerrini, 2006), (Engelsen, et al., 2003), (Basu, et al., 2005). Andre, slik som Gastaut, utelukker noe tidsparameter i sin definisjon. I retningslinjene til *Epilepsy Foundation of America* var varigheten av repeterende anfall som er "akseptert" som SE satt til å være 30 minutter. Dette er imidlertid også en sentral tidsangivelse for nevronal skade og farmakoresistens. Det ble dermed inngått et kompromiss mellom det å definere SE slik at man ikke får en forsinkelse i intervensjonen, og faren for å implementere pasienter som ikke er i en vedvarende epileptisk tilstand. Tidsintervallet i SE-definisjonen ble gradvis redusert fra 30 minutter til 5 minutter (Wasterlain, et al., 2008). Om tidsparameteren som er angitt i definisjonen er av relevans i den praktiske hverdag er imidlertid usikkert ettersom også de forfattere som bruker 30 minutt i sin definisjon enes om at alle anfall som varer over 4-5 minutter, bør oppfattes som starten på en potensiell SE og behandles aggressivt etter en fast plan (Engelsen, et al., 2003). 5 minutter som grense for når man bør starte behandling baseres på at det gjennomsnittlige tonisk-kloniske-anfall varer omkring ett minutt [mean 59,9 s, SD 12], og det er derfor uvanlig at tonisk-kloniske

anfall vedvarer i mer enn 5 minutter [20 SD fra mean]. Situasjonen er imidlertid en annen ved fokale anfall med bevissthetsendring der varigheten er funnet å være 145 sekunder, med en SD på 94 sekund. Kontinuerlig anfallsaktivitet som varer i mer enn 5 minutter er derfor ikke så uvanlig for fokale anfall med bevissthetsendring – 1 SD fra mean (Wasterlain, et al., 2008). En god definisjon bør være statistisk, og samtidig ta hensyn til ulike typer SE. Av praktiske grunner kan man skille mellom konvulsiv status epilepticus (KSE) med krampeanfall og non-konvulsiv status epilepticus (NKSE) med fokale anfall med og uten bevissthetsendring, samt absenser (Engelsen, et al., 2003) (Klingenberg, et al., 2011).

### 1.1.2. Etiologi

SE kan ha en rekke ulike årsaker, og omtrent halvparten av de som rammes av dette er uten kjent epilepsi. Årsaken er da ofte akutt underliggende sykdom, som infeksjoner, hjerneslag, svulster eller akutte toksiske og metabolske tilstander (Acharya, et al., 2008). Dersom diagnosen epilepsi foreligger er dårlig svikt i medisineringen den vanligste årsaken. Hos barn under 16 år er feberkrampeanfall den hyppigste årsaken til SE (Markestad, 2009). SE ses også hyppig som debutanfall ved epilepsi (Engelsen, et al., 2003).

### 1.1.3 Patofysiologi

De forskjellige formene for epilepsi har ulike tilgrunnliggende patofysiologiske mekanismer. Til tross for mange ulikheter finnes det også visse fellestrekk – en synkronisert overaktivering av nevroner (Gjerstad, et al., 2003). Det som kjennetegner en celle i anfall er en paroxysmal depolariseringsshift (PDS). Cellens eksiterte fase varer mye lengre enn ved et normalt aksjonspotensiale. Under PDS oppstår det multiple aksjonspotensialer med influx av store mengder natrium og kalsium. Mot slutten av et PDS gjennomgår cellen en forlenget hyperpolarisering, dels fordi mange kalsiumavhengige kaliumkanaler er åpne. Denne etterhyperpolariseringen (EHP) er en viktig inhibitor i "burst"-fyrende nevroner. Tap av EHP er en mulig kritisk faktor i overgangen fra interictal spiking til et anfall (Bleck, 1987). Gjentatte anfall skaper komplekse patofysiologiske og biokjemiske forandringer i hjernen. De første millisekundene til sekundene domineres av frigjøringen av neurotransmittorer og modulatorer, åpning og lukking av ionekanaler, fosforylering av reseptorer og desensitivering. Endring i ionebalansen gir økt frigjøring av glutamat, som videre fører til aktivering av postsynaptiske reseptorer, både de normalt aktiverte AMPA-reseptorene, men også NMDA-reseptorene som trenger en ekstra sterk påvirkning for å bli aktivert. En

gjentagende aktivering av de inhibitoriske nevronene vil medføre at den GABA-erge inhibisjonen svekkes (Gjerstad, et al., 2003). Prosessen blir selvforsterkende, og i sekunder til minutter etter anfallsstart er "reseptortrafficking", hovedsakelig av GABA-erg og glutamaterg type, ansvarlig for hovedtilpasningen (Wasterlain, et al., 2008). Reseptorer kan flytte seg fra den synaptiske membranen inn i endosomer hvor de er inaktive, men klare til å bli resirkulert, eller de kan bli mobilisert fra lagerenheter til den synaptiske membran der de blir aktive, og som et resultat endrer hjernens eksitabilitet. Minutter til timer etter anfallsstart vil tømming av molekylreserver og forandringer i genenes ekspresjon øke noen prokovulsive neuropeptider – tachykinin, substans P og neurokinin, mens tilgjengeligheten på de inhibitoriske neuropeptidene dynorphin, galanin, somastatin og neuropeptid Y minker. Timer, dager og påfølgende uker etter SE vil det finne sted langtidsforandringer i genekspresjon, anfallsindusert neuronal død og reorganisering (Wasterlain, et al., 2008).

#### 1.1.4 Diagnostisering

Det meste av vår forståelse av epileptogenesen hos mennesket er basert på elektroencefalografi (EEG). Overflate EEG gjenspeiler synaptiske potensialer i underliggende cerebrale cortex, og gir dermed gjennomsnittlige input fra cellene under hver enkelt elektrode. EEG er derfor i stand til å oppdage synaptiske hendelser assosiert med interiktale utladninger så vel som de ved anfall (Bleck, 1987). Elektrografiske anfall har blitt definert som generaliserte spikes- og waveutladninger  $\geq 3$  Hz, og klart utviklende utladninger av enhver type som når en frekvens på  $\geq 4$  Hz (Basu, et al., 2005).

Treiman og kolleger har beskrevet en serie med fem EEG mønstre ved KSE. Denne sekvensen med progressive EEG-endringer er også blitt beskrevet i dyremodeller av SE fremkalt ved elektrisk stimulering av hjernen. Initialt viser EEG diskrete anfall med interiktal nedbremsing. Etter hvert som tilstanden vedvarer, begynner det diskrete anfallsmønsteret først å vokse og avta for så å utvikle seg til et stadium bestående av kontinuerlige iktale utladninger. Hvis anfallet vedvarer, blir de iktale utladningene avbrutt av flate perioder i EEG bakgrunnen, og i endestadiet oppstår det paroksymale "burst" med epileptiforme utladninger (Watson, 1991). Utviklingen av motorisk aktivitet under SE korrelerer med EEG-funnene. I starten gjennomgår pasientene diskrete anfall som korresponderer med diskrete episoder med iktale utladninger på EEG. Mellom anfallene er det interiktal bremsing, uten gjenvinning av bevissthet. Etter hvert som SE vedvarer, vil anfallene for så å utvikle seg til kontinuerlig

generalisert klonisk aktivitet som også gjenspeiles på EEG. Etter at KSE har vart rundt en time, reduseres den motoriske aktiviteten selv om EEG fortsatt viser anfallsaktivitet. I de siste stadiene av KSE forsvinner den motoriske aktiviteten, men EEG fortsetter å vise periodevise epileptiforme utladninger (Watson, 1991).

EEG-bildet ved NKSE kan være heterogent og vanskeligere å klassifisere. Granner og Lee undersøkte EEG hos 78 pasienter med NKSE. Distribusjonen av epileptiform aktivitet kunne grupperes som generalisert, diffus med fokal overvekt og fokal (Watson, 1991). Det hyppigste EEG-mønsteret assosiert med NKSE er generaliserte spikes- og waves- eller generaliserte polyspikes- og wave-utladninger, eller rytmiske fokale utladninger (fokale anfall med bevissthetsendring) (Basu, et al., 2005). To studier har vist at "rutine"-EEG bare vil oppdage NKSE hos omkring halvparten av pasientene, og den mer ressurskrevende kontinuerlige EEG-overvåkingen er ofte nødvendig for riktig diagnostisering (Tai, et al., 2006). Telemetrisk video/EEG-registerting vil derfor lette diagnosen (Fisgin, et al., 2002) idet langtidsforløpet kan dokumenteres og den aktuelle kliniske tilstand direkte relateres til EEG (Watson, 1991).

## **1.2 Ulike former for status epilepticus**

### **1.2.1 Konvulsiv status epilepticus**

Studier har vist at mellom 4–8 per 1000 kan rammes av en episode med KSE før 15-årsalderen (Basu, et al., 2005). KSE kan være fysiologisk eller elektrografisk generalisert eller fokal. Generalisert konvulsiv SE (GKSE) regnes for å innbefatte tonisk, klonisk, tonisk-kloniske anfall og myoklonier, assosiert med tap av bevissthet (Shah, et al., 2009). GKSE kan resultere fra en primær generalisert nevronal forstyrrelse, eller utvikles fra et fokus, dvs. sekundært generalisert (Bleck, 1987). Dette kan man skille på bakgrunn av klinikk, og den korrekte diagnostiseringen av primær eller sekundær generalisering er avgjørende, da det direkte gjenspeiler etiologien av GKSE (Shah, et al., 2009). Ved fokal KSE er det vanligvis rytmiske sammentrekninger av en del av kroppen, hyppigst overekstremitetene. Den konvulsive aktiviteten spres ikke til hele den affiserte siden. Det kan være små bevegelser slik som øyeblikking, rotasjon av truncus, og en sekundær generalisering til GKSE kan forekomme (Basu, et al., 2005).

Clark og Prot beskriver tre sekvensielle stadier av KSE – persisterende KSE, etablert KSE og subtil KSE. Persisterende SE er definert som kontinuerlig eller intermitterende anfall med varighet mer enn 5 minutter, uten at det er full rekonvalens mellom anfallene. Etablert KSE er definert som et klinisk eller elektrografisk anfall som vedvarer i mer enn 20 minutter uten full gjenervervelse av bevissthet mellom anfallene (Wasterlain, et al., 2008) (Abend, et al., 2010). Den subtile SE, også kalt det "stuporøse stadiet" skjer som en naturlig progresjon av ubehandlet eller inadekvat behandlet SE der de motoriske fenomenene er utslettet. Allikevel kan små motoriske funn være tilstede hos noen pasienter, slik som rytmiske sammentrekninger av ansiktsmuskulatur, okular muskulatur eller distale ekstremiteter, selv om disse pasientene er komatøse (Bertram, et al., 1990). Av noen blir derfor subtil SE betraktet som en form for NKSE som er et resultat av ubehandlet eller inadekvat behandlet GKSE (Meierkord, et al., 2010)

Et stort antall av metabolske og systemiske effekter er blitt rapportert under KSE, og blir delt inn i to faser. Den første fasen varer vanligvis rundt 30 minutter og er assosiert med en økning i blodtrykk ved hvert anfall, en økning i nivåene av laktat og serumglukose, og en reduksjon i pH. Etter hvert som overgangen til neste fase på rundt 30 minutter oppstår, returnerer blodtrykket til normale verdier – pasienten kan også bli hypotensiv – og responderer ikke med en økning ved hvert anfall. Laktat og pH-nivåene i serum returnerer også til normale verdier, og blodglukosen kan være normal eller lav. Ettersom KSE utvikler seg gjennom en overgangsperiode etter ca 60 minutter, oppstår respiratorisk kompromittering og hypertermi, og graden av SE-indusert hjerneskade øker (Watson, 1991)

### **1.2.2 Non-konvulsiv Status epilepticus**

NKSE er en fellesbetegnelse på SE uten kramper (Karlsen, et al., 2000). Knake hevder at NKSE utgjør omkring 25-50 % av alle tilfeller med SE (Dristlane, 2000). Diagnosen byr ofte på en større diagnostisk utfordring enn KSE, noe som medfører underdiagnostisering og forsinket igangsettelse av behandling. Det er flere årsaker til dette; NKSE er kjent for å være en heterogen sykdom med ulik etiologi og flere undergrupper (Maganti, et al., 2008). Diagnosen overses ofte fordi den oppstår hos kritisk syke og komatøse pasienter, og kamufleres dermed av andre symptomer (Dristlane, 2000). Episoder av NKSE er overrepresentert hos barn med nedsatt psykomotorisk utvikling, og spesielt hos disse kan de kliniske funnene være vanskelige å tolke (Basu, et al., 2005). Det eksisterer heller ingen universell enighet

omkring definisjonen av NKSE. Definisjonen kan ikke alene være basert på de kliniske symptomer ettersom disse varierer fra vage kliniske funn til en nærmest komatøs tilstand. Diagnosen kan heller ikke baseres på EEG-kriterier alene, ettersom det ikke eksisterer noe EEG-mønster som er patognomonisk for NKSE (Maganti, et al., 2008). Flere forfattere legger tre kriterier til grunn for diagnosen NKSE; tilstedeværelsen av kontinuerlige og forlengede epileptiske symptomer, EEG abnormaliteter forenlig med diagnosen, og en umiddelbar respons på behandling (Brodtkorb, 1994). På bakgrunn av anfallssymptomer og EEG kan NKSE kan deles inn i to hovedkategorier; Generalisert – absensstatus, og fokale anfall med og uten bevissthetsendring (Shah, et al., 2009), (Karlsen, et al., 2000). Flere forfattere klassifiserer NKSE inn i enda flere undergrupper<sup>1</sup>. På nåværende tidspunkt finnes det altså ingen klassifikasjon av NKSE som på en komplett måte kan innbefatte alle aspekter av sykdommen, og klassifikasjonen og definisjonen er under konstant utvikling.

Absensstatus (ASE) ses hos pasienter med idiopatisk generalisert epilepsi, eller kan også oppstå hos pasienter uten kjent epilepsi. ASE deles videre i typisk og atypisk absensstatus, selv om disse kan være vanskelig i skille fra hverandre grunnet et lignende klinisk bilde. Typisk absens SE er sjelden hos barn (Basu, et al., 2005). Pasienten har ofte en endret bevissthet, ledsaget av lette kloniske bevegelser av øyelokkene, ansiktet eller hendene, eller enkel automatisme. EEG viser kontinuerlig, eller i det minste hyppig spike-wave-aktivitet, klassisk sett i form av regelmessig 3 Hz aktivitet, men vanligvis 2-3 HZ irregulære spike-wave-forstyrrelser eller polyspike-wave-forstyrrelser (Brodtkorb, 1994). Denne rytmiske utladningen er forårsaket av en sterk kalsiuminnstrømning i talamiske reléceller som etterfølges av en økt inhibitorisk aktivitet i GABA<sub>B</sub>-reseptorer. Instabiliteten skyldes mest sannsynlig en endring i virkningen fra celler i den retikulære thalamuskjerne (Gjerstad, et al., 2003). Atypisk ASE ses hyppigere i barneårene, og er assosiert med epilepsisyndromene Lennox-Gastaut syndrom, myoklon astatisk epilepsi og alvorlig myoklon infantil epilepsi. Kliniske manifestasjoner kan være personlighetsendring, tap av kontakt med omgivelsene, forstyrret tale og gange, nedsatte kognitive ferdigheter, frådning og ernæringsproblemer. Atypisk absens SE har vist seg vanskeligere å behandle, og bruk av intravenøse

---

<sup>1</sup> International league against epilepsy klassifiserer generalisert NKSE videre inn absenser med typisk absens atypisk absens og absens med spesielle særtrekk (Myoclonic absence og eyelid myoclonia), og fokale anfall med og uten bevissthetsendring (International league against epilepsy, 2010).

benzodiazepiner har vært mindre effektivt, samtidig som disse i større grad har konvertert episoden til en konvulsiv form (Basu, et al., 2005).

Fokal status med og uten bevissthetsendring kan ha et mer variert klinisk bilde, med delvis tilstedeværelse, automatisme eller repeterende absenser, eller det kan gi en forvirringstilstand eller delir, eller nevrologiske symptomer slik som ataksi (Brodtkorb, 1994) Dette kan initieres både frontalt, parietalt, temporalt og oksipitalt. Frontalt initiert NKSE er trolig hyppigere enn antatt, og kan arte seg med en beskjeden bevissthetspåvirkning, med hovedsakelig kognitiv og mentale symptomer (Karlsen, et al., 2000). Denne formen for NKSE foreligger relativt sjelden hos barn (Guerrini, 2006). EEG kan vise sen aktivitet eller spike- og senbølger (Brodtkorb, 1994).

Tidligere ble absens SE ansett som den vanligste formen for NKSE, mens fokal status ble betraktet som sjelden. Flere arbeider i de senere årene tyder på at fokal SE med bevissthetsendring opptrer hyppigere enn antatt, også i tilfeller der det foreligger generalisert aktivitet i EEG. Det å skille mellom absensstatus og fokal SE med bevissthetsendring på bakgrunn av iktale symptomer og EEG kan være vanskelig – og i noen tilfeller umulig (Karlsen, et al., 2000)

### 1.2.3 Refraktær Status epilepticus

Refraktær SE (RSE) kan defineres som SE som vedvarer til tross for adekvat initial behandling. Litteraturen er også sprikende på dette punkt, men de fleste er enige i at en "adekvat initial behandling" innbefatter svikt i førstelinje (benzodiazepiner) og andrelinje (fenytoin, valproat og fenobarbital) medikamenter (Shah, et al., 2009), (Novy, et al., 2009). Andre innlemmer også en tidsramme på 60 minutter (Scott, et al., 1999).

Det foreligger få studier knyttet til RSE. Tre retrospektive studier estimerer at omkring 31–43 % av alle SE episoder er refraktære, og i de fleste av disse tilfellene har et farmakologisk koma blitt indusert (Novy, et al., 2009), (Yen, et al., 2004). Hos opp til 20 % av pasientene kan anfallene vare i uker eller mnd. Mayer et al fant at pasienter med NKSE hadde en større risiko for å utvikle refraktær SE enn de med GKSE. En retrospektiv studie med 134 barn med SE rapporterte en assosiasjon mellom forsinkelse i start av behandling, og utvikling av refraktær SE. I tillegg til forsinkelse i behandling, så er andre faktorer slik som infeksjoner i



CNS, metabolske abnormaliteter og hypoksisk-ischemisk skade sett i sammenheng med utvikling av refraktær SE (Guerrini, 2006).

### 1.3 Behandlingstilnærming

Mennesker innehar effektive mekanismer for å kunne terminere et epileptisk anfall. Initieringen av et anfall blir terminert av mange substanser som påvirker aktiveringen av nevronene ved å inaktivere Na-kanaler, øke den GABA<sub>A</sub>-reseptorutløste inhibisjon, blokkere glutamatsynapser eller forhindre glutamatfrigjøringen presynaptisk og påvirke det ekstra- eller intracellulære miljø, for eksempel via endringer i pH eller konsentrasjon av spesifikke substanser (Gjerstad, et al., 2003). Men når et selvstående SE først er etablert, blir listen over effektive substanser i termineringen kortere, og det kreves en høyere konsentrasjon for å blokkere opprettholdelsen av SE enn det som kreves for å stoppe initieringen (Wasterlain, et al., 2008). Forsøkene på å finne nye behandlingsmetoder for SE kan forsvares med at dette er en tilstand med stor grad av morbiditet og mortalitet. Det er også er relativt hyppig tilstand, med den høyeste insidensen hos barn, og med en relativt høy grad av farmakoresistens innad i gruppen<sup>2</sup>. Ulike behandlingstilnærminger er derfor nødvendig for å oppnå god anfallskontroll (Scott, et al., 1999), (Nakken, et al., 2009).

#### 1.3.1 Benzodiazepiner

I tråd med retningslinjer ellers i Europa, er den farmakologiske førstelinjebehandlingen av anfall bestående av benzodiazepiner. Benzodiazepiner og benzodiazepinderivater binder seg til GABA<sub>A</sub>-reseptorer<sup>3</sup>. Her skjer det en allosterisk interaksjon med økning av affinitet for GABA og en aktivering av Cl-permeable ionekanaler, som fører til membranhyperpolarisering og en rask inhibitorisk respons (Guerrini, 2006). Muligens påvirker benzodiazepinene også ionestrømmen gjennom Na<sup>+</sup>- og Ca<sup>2+</sup> (Hayashi, et al., 207). GABA<sub>A</sub>-reseptorer i hippocampus vil som en konsekvens av gjentagende anfall flytte seg fra den synaptiske membran til cellens indre. Under overgangen fra enkeltanfall til selvstående SE er det vist at tettheten

---

<sup>2</sup> Rundt en tredel av epilepsipopulasjonen, dvs 15 millioner på verdensbasis, har epileptiske anfall som ikke lar seg bringe under kontroll med medikamenter (Nakken, et al., 2009).

<sup>3</sup> På α- og γ-enhet

av GABA<sub>A</sub>-reseptorer per granule i cellesynapsen minker fra 36+/- 11 i kontroller, til 18 +/- 4 etter en time med SE.  $\gamma_2$  og  $\beta_{2-3}$ -subenheter på GABA<sub>A</sub>-reseptorer minker i antall på den synaptiske membran, og øker i antall i cellens indre. Dette kan delvis forklare svikten i GABA<sub>A</sub> inhibisjon og utviklingen av farmakoresistens til benzodiazepiner ved vedvarende anfallsaktivitet (Wasterlain, et al., 2008). Man må også være oppmerksom på at benzodiazepiner kan konvertere NKSE til KSE, særlig hos barn med de mer intraktable epilepsiene, inkludert Lennox-Gastaut Syndrom (Korff, 2007).

Ved ankomst sykehuset skal det i følge Norsk Barnelegeforenings Akuttveileder igangsettes intravenøs administrasjon av diazepam, evt. midazolam. Internasjonalt er diazepam og lorazepam de hyppigst brukte medikamentene for akuttbehandling av anfall hos både voksne og barn (Freedman, et al., 2003). At benzodiazepinene har noe ulik effekt- og bivirkningsprofil kan skyldes at de har noe ulike farmakokinetiske egenskaper og noe ulik affinitet til de 19 GABA<sub>A</sub>-reseptorsubenheterne (Hayashi, et al., 207).

### **Diazepam**

Diazepam er det mest brukte benzodiazepinet da det lett kan administreres enten venøst eller rektalt, penetrerer hjernen raskt, og er effektiv i terminering av de fleste typer av status (Aicardi's). Den biologiske tilgjengeligheten er 75–90 %. Diazepam absorberes hurtig ved peroral administrasjon, og maksimale serumkonsentrasjoner oppnås etter 0,1–2 timer. Absorpsjonen av rektalløsninger er hurtigere og mer fullstendig enn ved peroral og intramuskulær administrering (Nakken, 2003). Selv om intravenøs administrering foretrekkes ved SE hos barn, gir rektal administrering av diazepam at man raskt kan oppnå effektive serumnivåer (Shorvon, et al., 2004). Proteinbindingen av diazepam er 90–97 %, uavhengig av konsentrasjon. Halveringstiden hos voksne er 20–60 timer (Nakken, 2003). Anbefalt intravenøs startdose hos barn ved SE er 0,1–0,3 mg/kg ved en langsom bolus (<5 mg/min) repetert hver 15 minutt, med en maksimal dose på 5 mg hos spedbarn og 15 mg hos eldre barn (Shorvon, et al., 2004).

### **Midazolam**

Midazolam er et kortvirkende benzodiazepinderivat med uttalt sedativ-hypnotisk, men også muskelrelakserende og antikonvulsiv effekt. Vannløselig salt av midazolam gir mindre redistribusjon sammenlignet med for eksempel diazepam. Bukkal midazolam (Epistatus) har

gradvis erstattet av rektal diazepam (Stesolid) til bruk ved anfallskupering prehospitalt. Dosering til barn er 0,3 mg/kg (maksimalt 10 mg) kan gjentas etter 10 minutter (Appleton, 1998). Midazolamets korte halveringstid gjør at pasienten bare er beskyttet mot anfall i 2–3 timer, men dette er for de fleste en fordel, ettersom den sederende effekten også varer kortere. Midazolam bukkal løsning må skaffes på registreringsfritak, men SSE har erfart stabile leveranser, og at NAV godkjenner foreskrivning på blåresept på sosialt grunnlag (Nakken, et al., 2010).

Hospitalt er midazolam tilgjengelig som injeksjonsvæske under handelsnavnet Dormicum (Felleskatalogen, 2011).

### **Klonazepam**

Klonazepam markesføres i Norge som Rivotril, og er 10 ganger mer potent enn diazepam (Nakken, et al., 2010). Medikamentet virker ved å potensere inhibisjon ved å påvirke GABA<sub>A</sub>-reseptoren. Den biologiske tilgjengeligheten er god. Klonazepam absorberes raskt etter peroralt inntak og maksimal serumkonsentrasjon oppnås vanligvis innen 1–3 timer. Proteinbindingen er 82 % og halveringstiden er 20–60 timer. Enzyminduserende antiepileptika kan øke metabolismen av klonazepam og fører til lavere serumkonsentrasjoner og dårligere klinisk effekt (Nakken, 2003). Dosering til barn 1 mg (barn under 1 år), 1–2 mg (1–5 år), 1–3 mg (5–12år) (Shorvon, et al., 2004).

Klonazepam har vist seg å være effektiv ved SE, både hos voksne og barn. Det er ingen tvil om at klonazepam også er effektiv både ved de fleste anfallstyper og epilepsisyndromer selv om det ved nåværende tidspunkt sjeldent brukes som initial behandling på grunn av dets uønskede bivirkninger (Shorvon, et al., 2004).

### **Lorazepam**

Lorazepam er en ekstremt potent antikonvulsiva som er høyt proteinbundet (>90 %), og krysser raskt blod-hjerne-barrieren. På grunn av dets lave lipidløselighet akkumuleres veldig lite i kroppens fettlagre. Halveringstiden er på rundt 15 timer (varierer mellom 8–25 timer) hos friske voksne, men mellom 8–12 timer hos barn. (Shorvon, et al., 2004)

### 1.3.2 Andre medikamenter som brukes i behandling av SE

#### Fosfenytoin (Pro-Epanutin)

Den videre behandlingen av SE etter administrasjonen av et første-linjemedikament, er ikke veldokumentert. Flere medikamenter har blitt foreslått – et benzodiazepin nummer to, fenytoin, fenobarbital og valproat (Shah, et al., 2009). Nåværende praksis involverer ofte administrering av fenytoin etter administrering av benzodiazepin. I og med at fenytoin for injeksjon ble avregistrert i 2002, har de fleste sykehus valgt å erstatte fenytoin med fosfenytoin (Pro-Epanutin) (Engelsen, et al., 2003). Fos-fenytoin er et promedikament til fenytoin, med en bedret sikkerhetsprofil (Shah, et al., 2009). Proteinbindingen er ca 95 % og halveringstiden på rundt 15 minutter. Fos-fenytoin er en natriumkanalblokker og påvirker spenningsavhengig natriumstrøm over den nevronale membranen (Nakken, 2003). Ulemper med medikamentet er kardiovaskulære bivirkninger som arytmier og hypotensjon ved rask infusjon, det er også relativt ineffektiv i suppresjonen av fokale anfall. Fos-fenytoin må gis under overvåking av blodtrykk og EEG (Hayashi, et al., 207). Omkring 40–50 % av pasientene som ikke responderer på benzodiazepiner vil respondere på en bolusdose (fos)-fenytoin (Shah, et al., 2009).

#### Barbiturat/Tiopental

SE i sene stadier har i tidligere studier vist en resistens mot ikke-sederende medikamenter (Bertram, et al., 1990). Ved vedvarende KSE, bør det innledes en barbituratnarkose 60 minutter etter siste fenytoininjeksjon. I artikkelen Status Epilepticus i tidsskrift for den norske legeförening, angis det at tiopental er det brukte barbituratet i Norge (Engelsen, et al., 2003). I Akuttveilederen for pediatri er det dette som angis som videre behandling ved refraktær SE. Tiopental foretrekkes ved barbituratanestesi i de fleste land. Det er et svært effektivt antiepileptika, med en rask virkning. Medikamentet har flere farmakokinetiske ulemper inkludert metningskinetikk, en stor tendens til akkumulering og en forlenget gjenvinningstid etter avsluttet anestesi. Etter injeksjon faller plasmakonsentrasjonen av tiopental raskt pga redistribusjon. Halveringstiden er på 7–17 timer (Shorvon, et al., 2004).

#### Propofol

Propofol er et anestetikum og foretrekkes dersom infusjonsanestesi med et non-barbiturat ønskes. Det er et utmerket medikament med veldig gode farmakokinetiske egenskaper. Ved SE har det en rask virkning og rask gjenvinning. Der er noen få hemodynamiske bivirkninger,

og medikamentet kan brukes både hos barn og voksne. Som ved alle former for anestetika er assistert ventilasjon og overvåkning på intensivavdeling nødvendig (Shah, et al., 2009).

Propofol har en kortere oppvåkningstid enn tiopental og benzodiazepiner og er ofte forbundet med velbehag og lite kvalme sammenliknet med disse (Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, 2007).

### **Lidokain**

Lidokain er et lokalt anestetika og antiarrytmika som viser seg å være effektiv ved serieanfall og ved SE hos barn og voksne. Lidokain virker ved å inhibere spenningsstyrte natriumkanaler under abnormal membrandepolarisering. Derfor har medikamentet membran-stabiliserende effekter og inhiberer muligens også systemer involvert i direkte kortikal stimulering.

Lidokain distribueres raskt til hjernen og har dermed en virkning innen minutter. Enzym-induserende medikamenter som fenobarbital og fenytoin har muligens en evne til å redusere serumnivåene av lidokain. Fordelene med lidokain i behandlingen av SE er dets mangel på sedative effekter og respirasjonsdepresjon ved klinisk relevante doser. Intravenøs lidokain er blitt rapportert å være effektiv ved KSE hos nyfødte og barn der behandling med tradisjonelle antikonvulsiva inkludert diazepam, fenobarbital og fenytoin svikter (Shorvon, et al., 2004).

### **Valproat**

Hos voksne er også valproat registrert til bruk ved benzodiazepinresistent SE (Engelsen, et al., 2003). Valproat påvirker natriumstrømmen gjennom cellemembranen, men har sannsynligvis også effekt på GABA-erge mekansimer (Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, 2007) (Treatment of Refractory tatus Epilepticus: Litterature Review and a Proposed Protocol, 2008) Valproat er 78–94 % bundet til serumproteiner.

Halveringstiden er i serum er 11–20 timer, kortest hos barn og ved samtidig behandling med enzyminduserende medikamenter. Farmakokinetiske interaksjoner forekommer ofte, og flere er av vesentlig betydning. Valproat hemmer metabolismen av flere antiepileptika og enkelte andre medikamenter, men egen metabolisme kan også stimuleres av enzyminduserende antiepileptika, og fører til lavere konsentrasjoner av valproat i serum. (Nakken, 2003)

### 1.3.3 Immunmodulerende behandling

Ekstrasynaptiske GABA<sub>A</sub>-reseptorer som inneholder  $\delta$  istedenfor  $\gamma_2$  enheter, internaliseres ikke under SE, noe som gir en mulighet for at stimulering av disse ekstrasynaptiske reseptorene med neurosteroider kan være nyttig i behandlingen av SE (Wasterlain, et al., 2008).

Steroidbehandling kan være nyttig i perioder med alvorlig forverring av kjent epilepsi eller under SE, fordi det resulterer i god anfallskontroll av både toniske og atypisk absensanfall, men det kan bli nødvendig med behandling i 1-6 uker før en ser effekt. Steroidene er i hovedsak kun benyttet til pasienter med NKSE eller ved andre forverringer av anfallssituasjon (Dulac, et al., 1993).

### 1.3.4 Ketogen diett

Siden 1990 har ketogen diett vunnet plass som en effektiv behandlingsmetode med relativt få bivirkninger. Flere studier hevder at KD er mer effektiv i behandlingen av refraktær epilepsi hos barn, enn noe annet tilgjengelig antikonvulsiv medikament (Farmen, et al., 2009). KD er en diett med høyt fett-, lavt karbohydrat- og lavt proteininnhold (Wussthoff, et al., 2010). En reduksjon i blodglukosenivået fører til en metabolsk omstilling slik at hjernen bruker ketoner som energikilde. Som en konsekvens av dette reduseres gradvis den neuronale eksitabilitet gjennom virkninger på nivået av neurotransmittere og endringer i membranpotensiale. Mange hypoteser har blitt fremlagt i forsøket på å forklare KD's antikonvulsive effekt. Disse inkluderer acidose, som fører til økt nevronal inhibisjon via protonensitive ionekanaler, endringer i elektrolytt- og vannbalansen, direkte inhibitorisk virkning av fettsyrer, endringer i nivåene av neurotransmittere slik som GABA og glutamat, endringer i energimetabolismen og funksjonelle endringer i mitokondrier. Videre så er endringene i neurotransmitternivåene viktige på grunn av sammenhengen mellom disse og antikonvulsiv og anti-epileptogen effekt. Cerebral acidose induisert av KD reduserer aktiviteten til de eksitatoriske NMDA-reseptorene. En studie utført av Cheng et al viste at en mild ketose fremmer ekspresjonen av begge isoformer av GAD (GAD-65 og GAD-67) i hjernen, noe som indirekte tyder på økte nivåer av GABA. Disse forklaringene støttes av andre rapporter, som inkluderer observasjoner som at ketose er assosiert med endret glutamatmetabolisme med nedsatt transaminering av glutamat til aspartat og økt dekarboksylisering av glutamat i genereringen av mer GABA. Det virker som at behandling med KD fører til en økt GABA-erg påvirkning i hjernen (Acharya, et al., 2008)

#### 1.4 Prognose, komplikasjoner og sekvele

KSE og NKSE er nevrologiske og medisinske akutsituasjoner (Appleton, 1998), og SE kan ha alvorlige konsekvenser ettersom kroppens homeostatiske mekanismer blir forstyrret (Shah, et al., 2009). Prognosen av et SE-tilfelle avhenger først og fremst av den til grunnliggende sykdommen, dernest om det er i form av KSE eller NKSE, varigheten av anfallet og alder (Engelsen, et al., 2003). Den eneste prognostiske faktoren man kan intervensere på, er tidsintervallet mellom anfallets start og påbegynt effektiv behandling. Kliniske studier indikerer at jo lenger varigheten av SE er, desto vanskeligere er det å behandle. I de senere årene har studier vist at et anfall med varighet på lengre enn 60-90 minutter hos en pasient med KSE, kan resultere i nevronal død (Watson, 1991). Studier på barn har vist en nevrologisk forstyrrelse i opp til 15 % av tilfellene. Reduksjon av IQ har blitt studert, og noen studier, men ikke alle, dokumenterer en målbar reduksjon (Shah, et al., 2009). Når det gjelder KSE er det ingen diskusjon omkring at det oppstår nevronal skade etter forlengede anfall. Man har derimot mye mer begrenset kunnskap omkring skaden knyttet til NKSE, dersom det i det hele tatt oppstår skade. Studier på mennesker som har gjennomlevd NKSE er vanligvis vanskelig å utføre ettersom disse pasientene ofte har underliggende tilstander som uavhengig kan føre til skade av nevroner. Eksperimentelle data tyder på at også langvarig fokal epileptiform aktivitet kan forårsake permanent nevronskade (Karlsen, et al., 2000). Det er blitt rapportert om enkelte pasienter med hukommelsessvekkelse etter kompleks partiell status (Watson, 1991) (Karlsen, et al., 2000). Til tross for begrenset bevismateriale for vedvarende nevrologisk skade, kan tidlig behandling av NKSE teoretisk sett forhindre komplikasjoner, inkluder aspirasjonspneumoni, og overgang til KSE (Shah, et al., 2009).

Hjerneskader som oppstår som følge av anfall er en dynamisk prosess, og omfatter multiple faktorer som bidrar til nevronal celledød. Disse inkluderer genetiske faktorer, omfanget av glutamatmediert eksytotoksitet som fører til forstyrrelser i den intracellulære elektrolyttmetabolismen, mitokondriell dysfunksjon, oksidativ stress, mangel på vekstfaktorer og økt konsentrasjon av cytokiner (Acharya, et al., 2008). Dyrestudier har vist at forlengede anfall resulterer i skade i fem områder av hjernen. Disse inkluderer lag 3, 5 og 6 av cerebrale cortex, cerebellum, hippocampus, visse thalamiske nuklei, og corpus amygdala (Watson, 1991).

Flere artikler forsøker å anslå mortaliteten knyttet til SE. En artikkel oppgir den totale mortaliteten til 6 % (Guerrini, 2006), mens de beste tilgjengelige estimater anslår mortaliteten ved KSE til å være mellom 10 % og 40 %, med et lavere estimat hos barn – en case-fatality-ratio på 2,7 % og 5,2 % hos de yngste aldersgruppene, og opp til 13 % hos ungdommene (Shah, et al., 2009).



## 2.0 Material og metode

Grunnlaget for denne oppgaven er et ikke-systematisk litteratursøk i Pubmed med et utvalg av artikler som inneholder søkeordene "NKSE", "KSE", "Status epilepticus hos barn" "epilepsi hos barn" Refraktær SE", "ketogen diett", "kortikosteroider", "benzodiazepiner", "ketamin", "fenytoin", "valproat", "barbiturat", i tillegg til bøker som omhandler

behandlingstilnærminger til epilepsi og barnenevrologi. Artikler om gjeldende behandlingsregimer i USA, England og ellers i Europa ble tatt med i betraktningen.

Litteraturen har lagt en teoretisk ramme for utarbeidelsen av en spørreundersøkelse.

Hensikten med denne var å skaffe informasjon omkring den rådende behandlingmessige tilnærmingen til Status epilepticus i aldersgruppen 0-15 år ved landets barneavdelinger.

Spørreskjema ble distribuert til overleger ved alle landets sykehus. Disse har i neste omgang videresendt spørreskjemaet til den personen på avdelingen som er involvert/har hovedansvaret for behandling av SE.

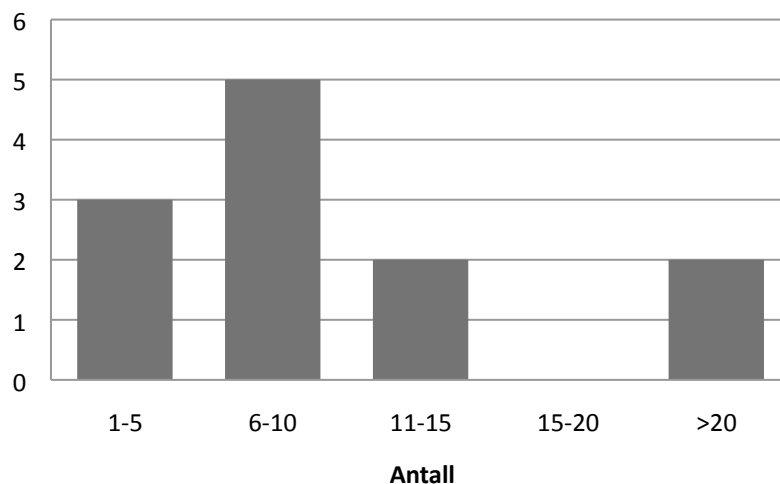
Spørreskjemaet ble utformet i Questback med en kombinasjon av både åpne og restriktive spørsmålsformuleringer. Bakgrunnsinformasjon om respondenten, behandling av KSE, behandling av NKSE og behandling av RSE var sentrale temaer.

Respondentene ble oppfordret til å svare for gjeldende praksis ved sykehuset/avdelingen, ikke hva de selv mener er mest optimalt.

### 3.0 Resultater

Overleger ved fjorten av landets sykehus responderte på spørreundersøkelsen. Av disse var tretten av dem fullstendig utfylt, og kunne danne grunnlaget for det videre arbeidet med oppgaven. Alle landets fem helseforetak er representert blant respondentene. Antallet barnenevrologer tilknyttet avdelingene varierte fra 1–7, med median 2. Når det gjelder respondentene har to vært spesialist i pediatri i 0–5 år, åtte i 6–10 år og tre i over 16 år. Pasientgrunnlaget ved de ulike sykehusene varierer i omfang ettersom både regionsykehus og lokalsykehus var blant respondentene. 3/12 av sykehusene behandler mellom 1–5 barn årlig, 5/12 av respondentene behandler 6–10 barn med SE årlig. Bare to av sykehusene behandler over 20 slike pasienter på årsbasis.

**Tabell 1: Antall barn (0-15år) med SE som behandles ved de ulike sykehusene**



Fem av sykehusene anslår at de i løpet av de siste fem år har hatt ett dødsfall som kan tilskrives SE. Av de fire som har kommentert årsakene til disse dødsfallene, er det tilgrunnliggende sykdom som er den rådende bakenforliggende årsaken til dødsfallene. En antyder at også behandlingen kan ha hatt innvirkning på utfallet

### 3.1 Behandlingsaspekter ved SE

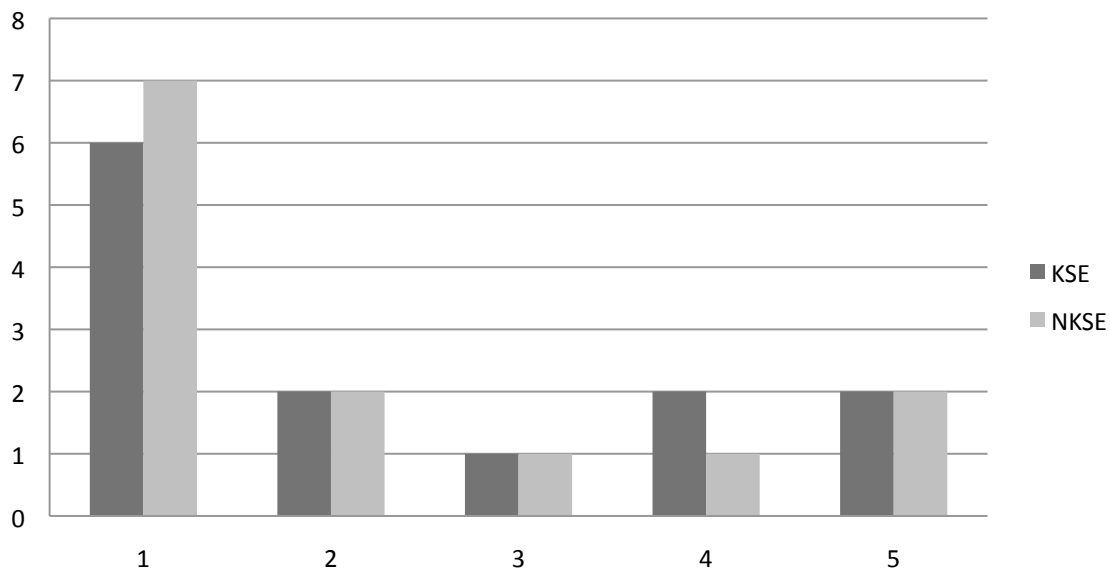
#### 3.1.1 KSE og NKSE

Ved de tretten responderende sykehusene ble det årlig behandlet gjennomsnitt (standardavvik) 8,8 (7,8) pasienter med KSE. Dette pasientgrunnlaget er relativt lavt, og

opparbeidelse av egne erfaringer og rutiner på området kan være en krevende oppgave.. Det kan derfor være interessant å få et innblikk i hvor utbredt bruken av Akuttveilederen er i denne sammenhengen. 6/13 av respondentene oppgir å følge denne nøye. Tre av sykehusene med det største pasientgrunnlaget benyttet ikke veilederen i behandlingen. Ett av disse sykehusene hadde utarbeidet en intern prosedyreprotokoll for håndteringen av slike tilfeller, mens de to andre oppgir å vurdere hver enkelt pasient individuelt med et tilpasset behandlingsopplegg. De resterende to sykehusene anga å følge Akuttveilederens prosedyrer, men mindre aggressivt hva angår tidsperspektiv.

Gjennom tilbakemeldingene fremgår det at enda færre pasienter behandles for NKSE årlig enn det som er tilfelle for KSE – gjennomsnittlig behandles det ca fire slike tilfeller ved landets barneavdelinger, da med et standardavvik på 3,7. Akuttveilederens plass i håndteringen av NKSE viste en lignende tendens som for KSE. Syv av sykehusene følger denne nøye. To sykehus oppgir å følge prosedyrene, men mindre aggressivt hva angår tidsperspektiv. Igjen har sykehusene med den største pasientandelen utarbeidet en intern prosedyrekontroll i håndteringen av et slikt tilfelle.

**Tabell 2: Akuttveilederens plass i behandlingen av KSE og NKSE**

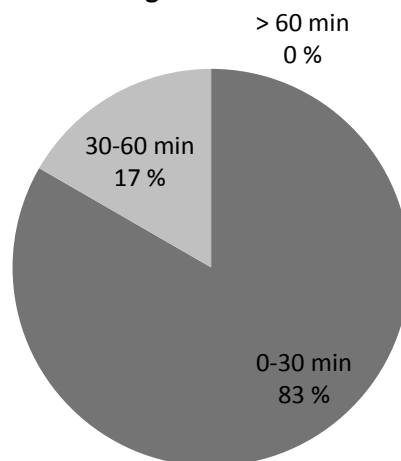


- 1 Følger Akuttveilederens prosedyrer nøye**
- 2 Følger Akuttveilederens rekkefølge på medikamenter, men mindre aggressivt hva angår tidsperspektiv**
- 3 Har en intern prosedyreprotokoll for håndtering av et slikt tilfelle**
- 4 Individuell vurdering av pasienten, med tilpasset behandlingsopplegg**

- 5 **Annet; Spesifisert som 1;** I utgangspunktet Akuttveilederen, men dersom det er kjente pasienter bruker vi det vi har av tidligere erfaringer 2; Følger i utgangspunktet Akuttveilederen, men individuelle tilpasninger, f.eks. basert på tidligere erfaringer forekommer.

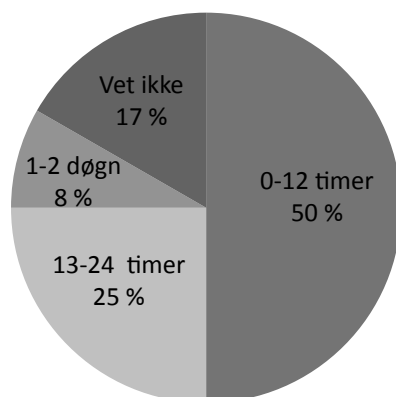
I forebyggingen av neurologiske sekveler etter en episode av SE, er rask terminering sentralt. Hvordan man lykkes i denne oppgaven, kan gjenspeiles ved å se på varigheten av SE i hovedparten av tilfellene. Av 12 respondenter oppga 10 av respondentene at SE termineres innen 0-30 minutter etter behandlingsstart. Resterende angir at SE vanligvis termineres innen 30-60 minutter etter behandlingsstart.

**Figur 1: Terminering av SE etter behandlingsstart**



Ettersom NKSE kan være en vanskelig diagnose å stille, var det et ønske om å kartlegge hvor lang tid det vanligvis tar fra pasienten ankommer sykehuset til at diagnosen NKSE foreligger. Av de tretten som responderte på dette spørsmålet oppgav 6 at diagnosen i de fleste tilfeller stilles innen 12 timer. 3 anslo at diagnosen vanligvis foreligger innen det første døgnet. Ett av sykehusene anga en forsinkelse i diagnose med 1-2 døgner, og 2 kunne ikke besvare dette spørsmålet.

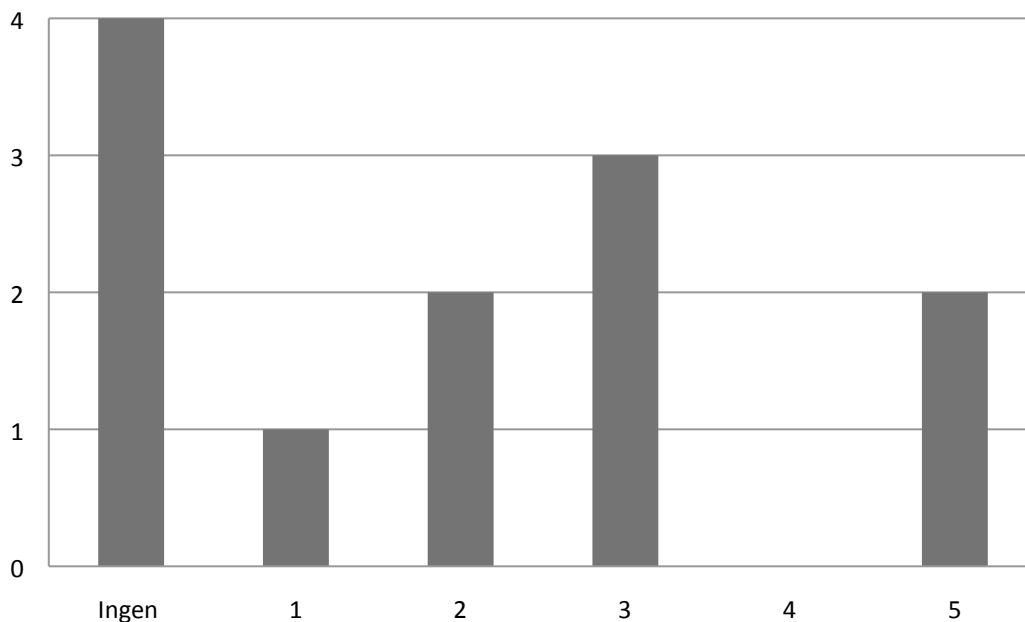
**Figur 2: Diagnosetidspunkt etter ankomst sykehus**



### 3.1.3 Refraktær SE

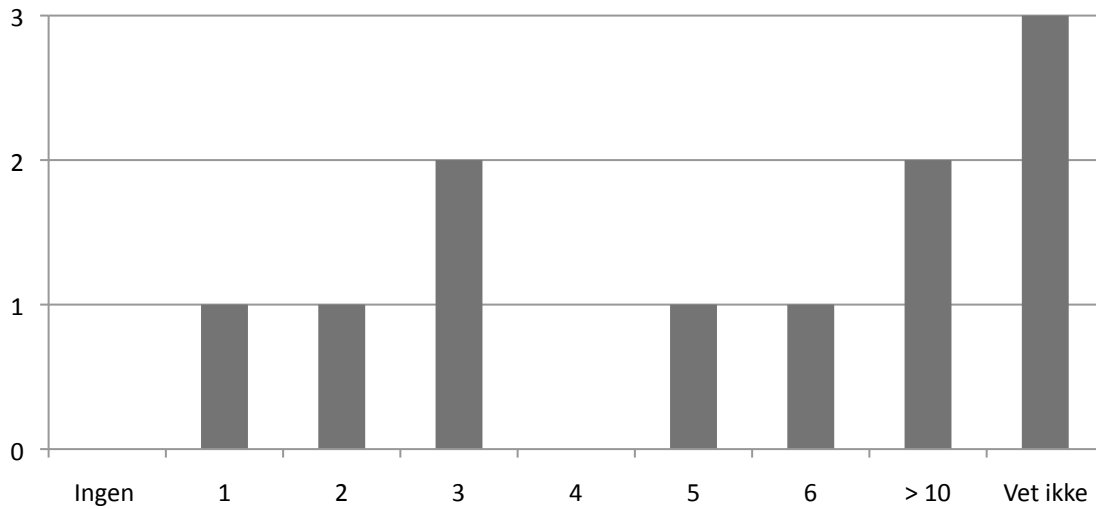
Antall tilfeller av RSE som behandles ved de responderende sykehusene er på årsbasis ganske lave. Den største andelen behandler ingen slike tilfeller årlig. Bare to av sykehusene angir å behandle fem tilfeller årlig.

**Tabell 3: Antall behandlede tilfeller av RSE; siste år**



Over en 5-årsperiode angir 2 av 11 sykehus å behandle over ti tilfeller med RSE. Hos de resterende respondentene fordeler tallene seg fra ett til seks tilfeller, der 3 av 11 ikke vet antallet barn som har vært under behandling for denne tilstanden.

**Tabell 4: Antall behandlede tilfeller av RSE; siste 5 år**



## 3.2 Diagnostisering og monitorering av behandling

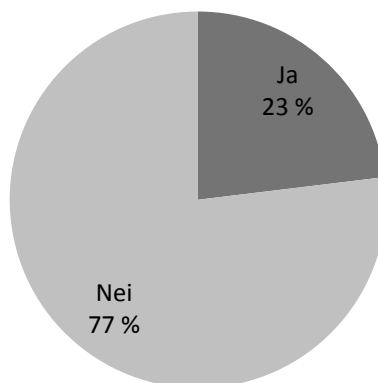
### 3.2.1 Cerebral CT og MR

Der den etiologiske årsaken til KSE ikke er kjent angir 9 av 13 at det alltid tas cerebral CT/MR rutinemessig. 3 av 13 svarer at det nesten alltid foretas en slik utredning. Bare ett av sykehusene oppgir at dette aldri tas.

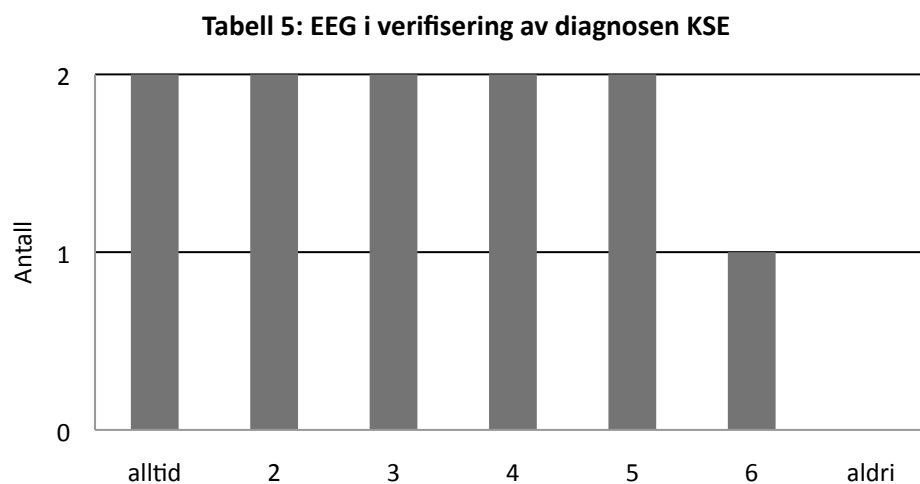
### 3.2.2 EEG

EEG er et sentralt hjelpemiddel både i diagnostikk og ved monitorering av behandling. Ti av sykehusene har ikke mulighet til kontinuerlig EEG-overvåkning. Det er bare tre av de største universitetssykehusene i undersøkelsen som har mulighet til en slik overvåkning.

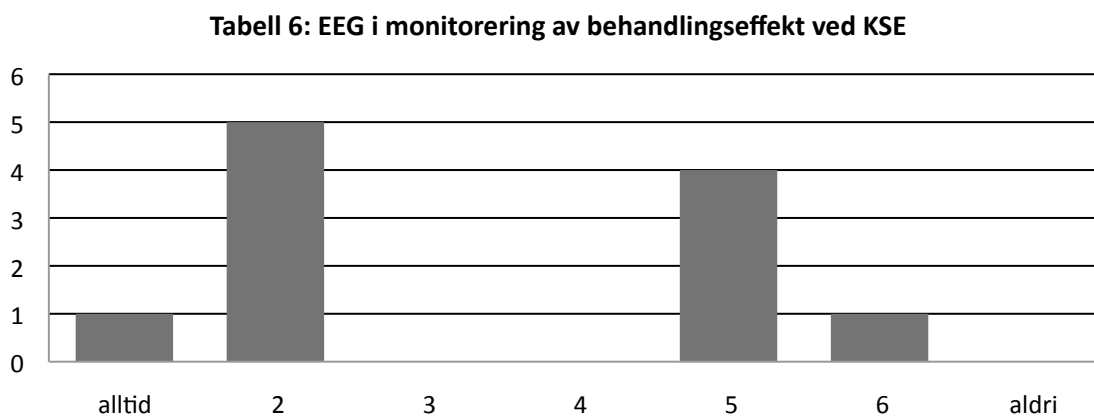
**Figur 3: Mulighet for kontinuerlig EEG-overvåkning**



KSE er i hovedsak en klinisk diagnose, men subtile faser forekommer og KSE kan gjennom behandling bli konvertert til NKSE. Av de sykehusene som ikke har muligheten til kontinuerlig EEG-overvåkning, oppgir to sykehus at de alltid benytter EEG i verifiseringen av diagnosen KSE. Bruken av EEG i dette henseende er ganske jevnt fordelt over en skala fra 1 til syv der 1 = alltid, og 7 = aldri.

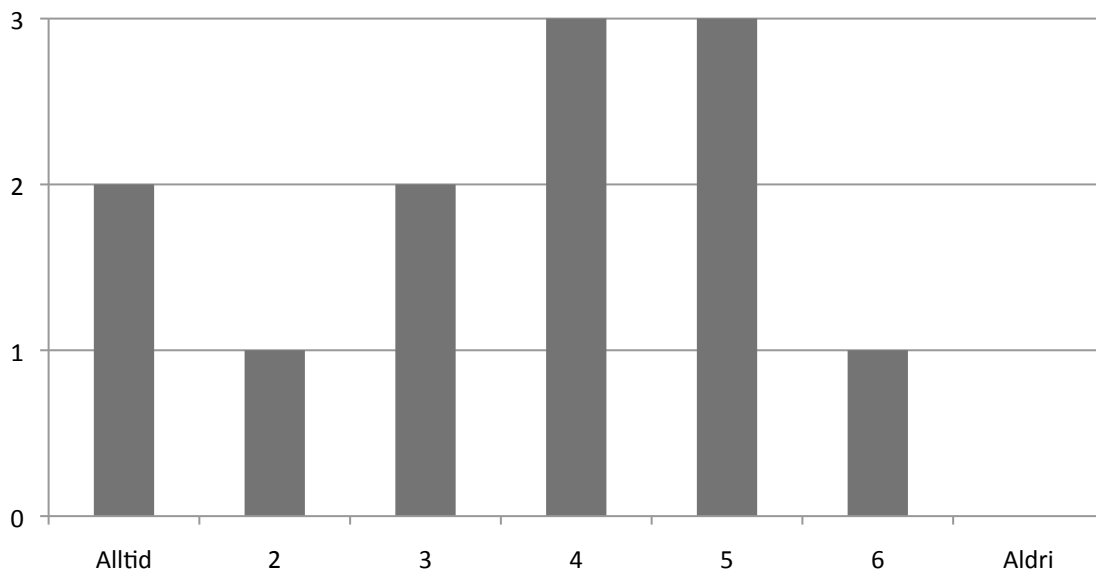


Av de 11 som har respondert på spørsmålet om EEG sin plass i monitorering av behandlingseffekt ved KSE, er fordelingen slik:



Ved NKSE angir 2/12 at diagnosen alltid verifiseres med EEG før behandlingsstart. En svarer at det aldri tas EEG før verifisering av diagnose.

**Tabell 7: EEG i verifisering av diagnosen NKSE**

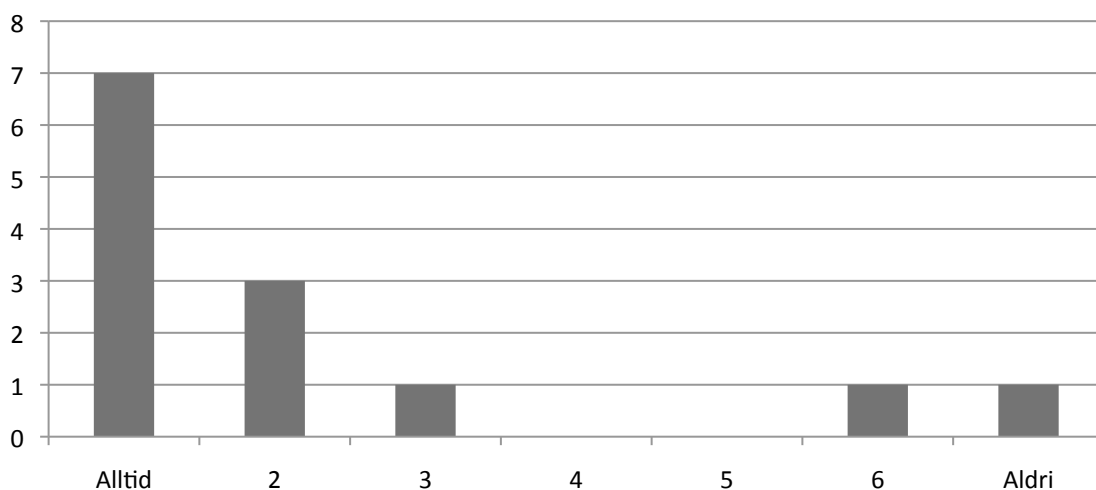


### 3.3.3 Monitorering av medikamentadministrering

#### Fos-fenytoin

Som nevnt tidligere gir fos-fenytoin kardiovaskulære bivirkninger som arytmier og hypotensjon ved rask infusjon og det må derfor gis under overvåking av blodtrykk og EEG (Hayashi, et al., 207). Av de 13 som besvarte dette, oppga 7 at pasienten alltid monitoreres med blodtrykk. Resterende fordeler seg slik på en skala fra 1 til 7:

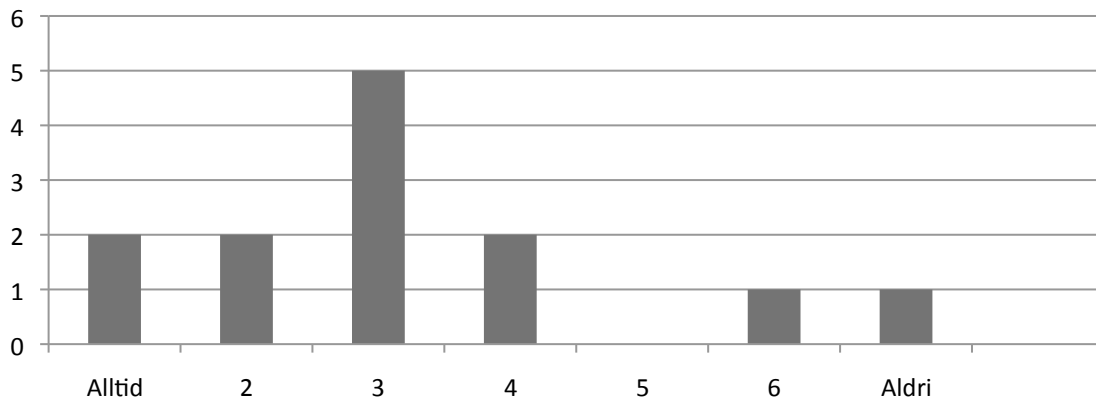
**Tabell 8: Blodtrykk**



Ettersom medikamentet også følger 0.-ordenskinetikk, er monitorering med fos-fenytoinspeil et viktig moment i behandlingen.



**Tabell 9: Fos-fenytainspeil**



### 3.3 Behandlingstilnærming

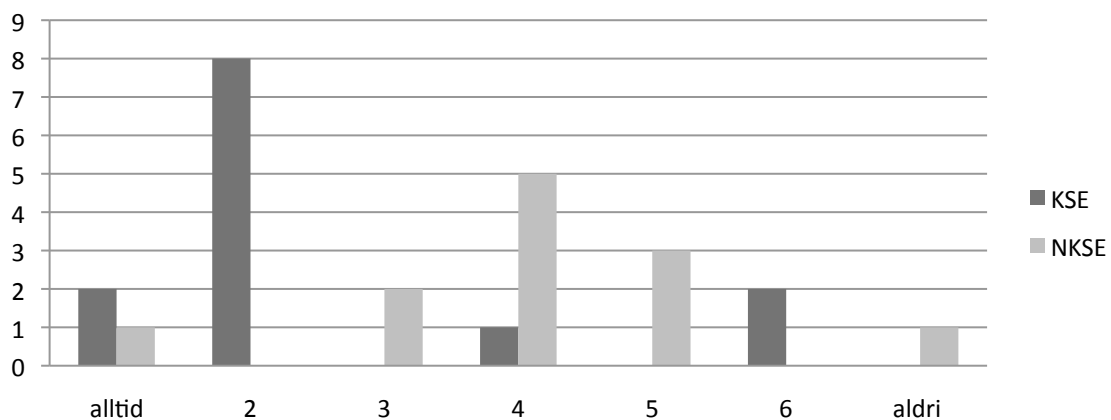
#### 3.3.1 Benzodiazepiner

I tråd med internasjonale retningslinjer gir også Akuttveilederen benzodiazepinene en sentral plass. Prehospital og hospital bruk av benzodiazepiner var sentrale temaer i spørreundersøkelsen.

#### Prehospital behandling

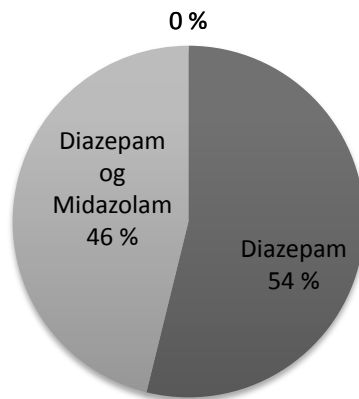
Responser tenderer mot at prehospital administrering av et benzodiazepin er ordinær praksis ved KSE. Ved NKSE er denne behandlingen mindre vanlig. På en skala fra 1 til 7, der 1 = alltid og 7 = aldri, ser fordelingen slik ut:

**Tabell 10: Prehospital benzodiazepinbruk ved KSE vs NKSE**



Når det gjelder medikamentvalg til prehospitalet bruk oppgir syv av sykehusene at de bare benytter seg av diazepam, mens seks av sykehusene foreskriver både midazolam og diazepam til prehospitalet bruk.

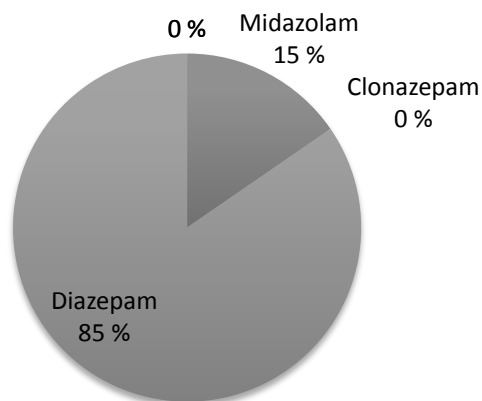
**Figur 4: Medikamentgruppe til prehospitalet bruk**



### Hospitalet

På spørsmål om hvilke benzodiazepiner som benyttes i behandlingen hospitalet, angir alle 13 at de bruker både midazolam og diazepam, syv av avdelingene oppgir at de i tillegg benytter clonazepam som en del av behandlingen. 11 av 13 angir diazepam som førstevalg i behandlingen, mens de resterende 2 oppgir midazolam som førstelinjemedikament.

**Figur 5: Førstelinjemedikament hospitalet**

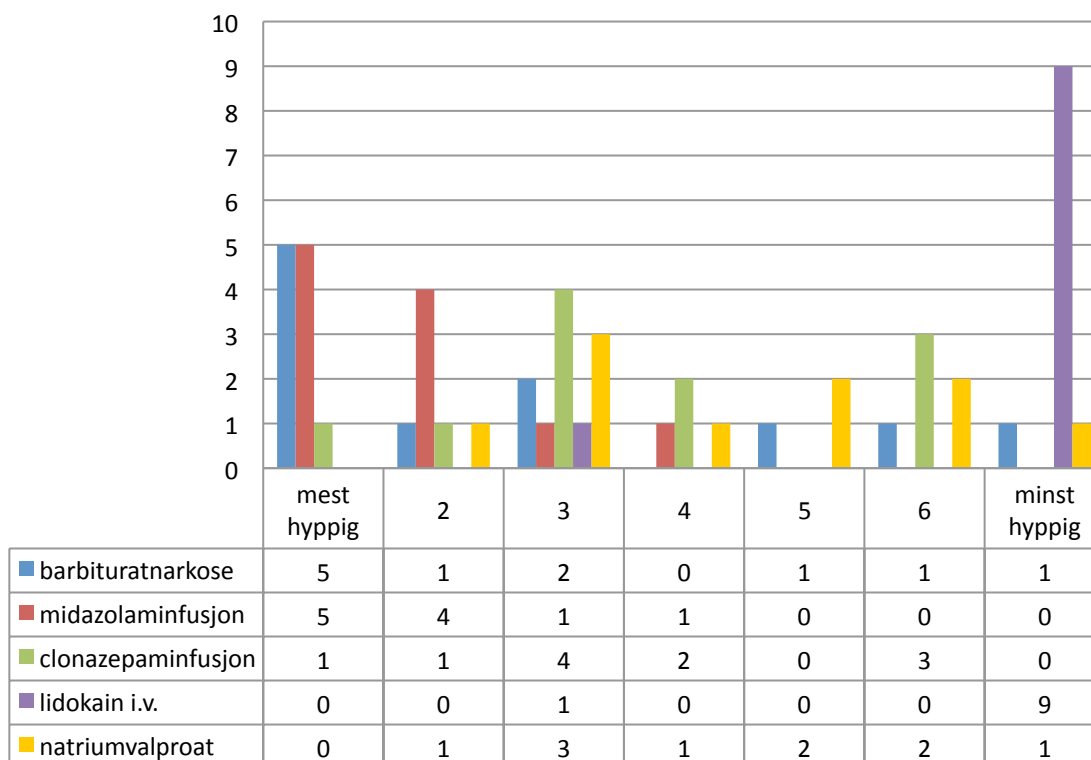


Lorazepam sin plass i behandlingen av SE ved landets barneavdelinger er tydeligvis begrenset. Ingen av de spurte avdelingene har svart direkte at medikamentet har blitt benyttet i behandlingen. For tre av disse respondentene var evt. bruk ukjent. De resterende ti kunne avkrefte bruk av lorazepam i behandlingen.

### 3.3.2 Alternative tilnæringsmåter ved RSE.

Når man ikke kommer i mål med de vanligste anfallskuperende medikamentene, må man forsøke mindre veldokumenterte behandlingstilnæringer. Vi ønsket å kartlegge hvordan man går videre i behandlingen etter svikt i første og andrelinjemedikamenter.

**Tabell 11: Behandlingstilnærming ved RSE**



8 av 13 sykehus har ikke benyttet barbituratnarkose det siste året. Tre av regionsykehusene har benyttet barbituratnarkose i tre tilfeller det siste året, ett annet i fem tilfeller. Når det gjelder i løpet av en femårsperiode har 10 av sykehusene tatt i bruk barbiturater i behandlingen av RSE. 4 av 10 oppgir da å ha behandlet mer enn 10 pasienter. Ved bruk av en slik barbituratnarkose oppgir 4 av 10 sykehus at denne opprettholdes med "burst-suppression"-bilde på EEG i 24 timer før narkosen avsluttes.

Immunmodulerende behandling som kortikosteroider plasmaferese og adrenokortikotrop hormon blir benyttet internasjonalt som et alternativ ved medikamentresistent SE. I vår

undersøkelse er det bare 2 av 13 av sykehusene som oppgir at de har benyttet kortikosteroider for å komme i mål med behandlingen. Ingen av sykehusene har benyttet seg av de andre behandlingsalternativene. Begge sykehusene som har oppgitt bruk av kortikosteroider har hatt god effekt med anfallsfrihet eller kraftig anfallsreduksjon som endepunkt. På spørsmål om hvorvidt ketogen diett er et behandlingsalternativ ved sykehuset, oppgir 5 av 12 at dette er en mulig behandlingstilnærming ved deres avdeling. For en av de 12 er bruken av ketogen diett ukjent. På bakgrunn av lite presis spørsmålsformulering er det usikkert om svarene er representative for gjeldende akuttbehandling. Ønsket var å kartlegge hvorvidt ketogen diett kunne startes opp på akuttindikasjon ved NKSE samt subtil KSE.

## 4.0 Diskusjon

### 4.1 Bruk av prosedyreprotokoll

Med bakgrunn i de patofysiologiske mekanismene som ligger til grunn for utvikling av et selvbærende SE, er det klart at tidlig behandling kan være med på å redusere morbiditet og mortalitet. I møte med den stadige økende kunnskaps- og teknologimengden kan utarbeidelsen av prosedyreprotokoller være med på å sikre at rutinepregete oppgaver kan gjennomføres på en måte som sikrer kontinuitet og kvalitet i behandlingstilnærmingen. Barnelegeforeningens Akuttveileder innehar en slik protokoll basert på norsk behandlingstradisjon. Resultatene fra undersøkelsen viste at flertallet av respondentene benyttet seg av denne protokollen i behandlingen; 6 av 13 ved KSE og 7 av 13 ved NKSE. Særlig ved de mindre sykehusene med få spesialister innen fagfeltene nevrologi og pediatri, kan dette være et viktig verktøy i den kliniske hverdag, noe som viste seg gjennom vår undersøkelse. Det var bare de to største sykehusene i undersøkelsen som hadde utarbeidet en intern prosedyreprotokoll til behandling av SE. Ettersom både den informasjonsmengden man står ovenfor som lege, og de mulige overveielsene man må ta i betraktning i enhver klinisk situasjon, har medisinen blitt så komplisert og overveldende at den kan virke usannsynlig at en lege kan gjøre denne jobben så bra som en prosedyreprotokoll. Med en økende bruk av slike protokoller må man også være seg bevisst at legens egen interesse for pasienten og faget kan stå i fare for å bli svekket, og at pasienten som person kan bli redusert. Det handler i stor grad om å se pasientens unike situasjon slik at den samlede medisinske kunnskap kan appliseres på denne pasientens liv (Den norske legeforening, utg.år ukjent).

Resultatene fra spørreundersøkelsen viste videre at respondentene stilte seg likt i forhold til hvor aggressivt man behandler de to tilstandene. Ettersom KSE er anerkjent som en nevrologisk akuttsituasjon, er det i litteraturen få som diskuterer hvorvidt man skal inneha en aggressiv behandlingstilnærming til denne. Når det gjelder NKSE eksisterer det imidlertid begrenset kunnskap omkring det ideelle behandlingsregimet. NKSE er ikke umiddelbart livstruende, men det hevdes at behandlingen bør igangsettes så raskt som mulig, og ta sikte på å være like aggressiv som ved KSE, men dette er kontroversielt (Norsk

legemiddelhåndbok for helsepersonell, 2007), (Guerrini, 2006). På grunn av risikoen med aggressiv behandling, vil noen forfattere argumentere for en mindre aggressive tilnæringsmåter (Engelsen, et al., 2003), (Basu, et al., 2005). Andre forfattere angir at de vil ta vurderingen ut i fra hvilken subtype av NKSE man står ovenfor, og hvorvidt NKSE har utviklet seg fra konvulsive anfall (Basu, et al., 2005) Uavhengig av holdningen til den behandlingsmessige tilnærmingens aggressivitet, vil man ved NKSE stilles ovenfor en praktisk utfordring. Igangsetting av behandlingen ved NKSE kan bli forsinket ettersom diagnosen ofte ikke blir stilt ved starttidspunkt (Korff, 2007). Av 24 pasienter med endret mental status og diagnosen NKSE, viser et retrospektivt studium at bare 13 pasienter ble diagnostisert med NKSE på under 24 timer, 7 pasienter fikk diagnosen innen 1-3 dager og hos tre pasienter ble diagnosen satt etter 4-5 dager. Mange av disse pasientene ble først feildiagnostisert med en psykiatrisk tilstand (Shah, et al., 2009). Forsinket diagnostisering og behandling kan være assosiert med økt mortalitet (Maganti, et al., 2008). I vår studie anga 4 av 10 sykehus at det som regel tok over 12 timer fra pasienten ankom sykehuset til riktig diagnose var på plass.

Gjennom mange år har behandlingen av KSE i Norge vært tredelt med diazepam innen 5 minutter, fos-fenytoin innen 20–30 minutter og barbituratnarkose innen 60 minutter, der over 90 % av tilfeller med truende eller manifest KSE blir brutt med diazepam (Nakken, 2003). Akuttveilederen er også basert på denne behandlingstilnærmingen, men der midazolam har fått en plass som en mulig erstatter for diazepam, og der en evt. barbituratnarkose kan erstattes av midazolam, klonazepam eller lidokain (Norsk barnelegeforening, 2007). Når det gjelder NKSE er det til nå ikke gjennomført randomiserte prospektive forsøk som ser nærmere på ulike behandlingalternativer (Shah, et al., 2009). Det de fleste forfattere enes imidlertid om at behandlingen for NKSE generelt sett bør følge standard anfallsprotokoll hva angår medikamenter, slik denne er skissert for KSE. På bakgrunn av at mange forfattere argumenterer for en mindre aggressiv tilnærming, er oppstart av barbituratnarkose innen 60 minutter mindre utstrakt (Basu, et al., 2005), (Engelsen, et al., 2003). Akuttveilederen anbefaler at innledende behandling er som for KSE, men at den videre behandlingen baseres på bruk av klonazepam, midazolam og natriumvalproat (Norsk barnelegeforening, 2007).

## 4.2 Diagnostisering og monitorering av behandling

Diagnostikk og utredning har en sentral plass i Akuttveilederen. Ved uklar årsak, første gangs anfall, nytilkomne fokalnevrologiske utfall, mistanke om traume eller ukjent pasient med uavklart bilde anbefales cerebral CT/MR. Ettersom det ofte er diskrepans mellom teori og praksis, ønsket vi å kartlegge hvorvidt dette er rutine ved landets barneavdelinger. 9 av 13 sykehus anga at dette var rutine ved deres sykehus, og imøtekommer med dette Akuttveilederens anbefaling.

Akuttveilederen gir EEG en sentral plass både i diagnostikk og monitorering av behandling. Kontinuerlig overvåkning er ønskelig der dette er mulig. Det er bare de tre største sykehusene i undersøkelsen som har mulighet til en slik overvåkning. I diagnostisk øyemed er mulighet for en langtidsregistrering med EEG viktig i gjengkjenningen av et tilfelle med subtil KSE og NKSE. Som nevnt i teoridelen er ett av de diagnostiske kriteriene ved NKSE et EEG patognomonisk for diagnosen NKSE (Frontera, 2011). En studie publisert i 2004 som inkluderte 110 pasienter med subklinisk anfallsaktivitet, avdekket kontinuerlig EEG monitorering slik aktivitet hos 19 % av pasientene, der anfallene nesten alltid var av non-konvulsiv type (Claassen, et al., 2004). Kontinuerlig EEG-monitorering i håndteringen av SE har flere fordeler. Det er også nyttig hos pasienter som ikke gjenvinner bevisstheten etter at det konvulsive anfallet er terminert. I en studie publisert av DeLorenzo et. al (1998) der 164 pasienter hadde et vedvarende endret bevissthetsnivå etter KSE, avdekket kontinuerlig EEG-monitorering at 48 % fortsatt hadde elektrografiske anfall og at 14 % hadde NKSE. Avdekkelse av denne tilstanden ville ikke være mulig med bare rutine-EEG.

Ettersom kontinuerlig EEG er en begrenset ressurs ved landets barneavdelinger, ønsket vi videre å kartlegge rutine-EEG sin plass i verifisering av diagnosen. I undersøkelsen viste det seg at bare to av sykehusene alltid vil benytte seg av EEG i verifiseringen av diagnosen NKSE. Til tross for at KSE i stor grad er en klinisk diagnose, med unntak av subtil fase, er tendensen med hensyn til EEG-registrering lik den for NKSE. Også her benytter to av sykehusene seg av EEG i verifisering av diagnosen. Spørreskjemaet inneholdt også spørsmål omkring EEG sin plass i monitorering av behandlingseffekt. I en studie utført av Treiman et. al som inkluderte 384 pasienter under behandling for GKSE, benyttet man seg av tidlig EEG i behandlingsprosessen og fant ut at 25 % av pasientene hadde pågående anfallsaktivitet i

form av subtil KSE eller NKSE (Treiman, et al., 1998). Ett av sykehusene i spørreundersøkelsen oppgir at de alltid bruker EEG i kontroll av behandlingseffekt, mens fem av sykehusene nesten alltid benytter seg av denne muligheten. En like stor andel av respondentene befinner seg på den andre enden av skalaen, og benytter sjelden EEG i dette henseende.

### 4.3 Benzodiazepiners plass i behandlingen

#### 4.3.1. Prehospitalt

På en skala fra 1 til 7, der 1 = alltid og 7 = aldri, responderte 10 av 13 sykehus 1 og 2 på spørsmål om hvorvidt benzodiazepin administreres før ankomst sykehus. Denne prehospitalt administreringen er mindre utstrakt ved NKSE. Alle de 13 spurte sykehusene angir å bruke diazepam prehospitalt. Medikamentet administreres da rektalt. Rektal administrering kan være vanskelig å gjennomføre på grunn av sosiale barrierer, grunnet dette blir buccal og intranasal midazolam i økende grad tatt i bruk (Nakken, et al., 2010). I et forsøk i England der 14 studenter fikk behandlet 40 anfall vha midazolam og 14 studenter fikk behandlet 39 anfall, opphørte 75 % av anfallene ved administrering av midazolam, og 59 % med diazepam (Scott, et al., 1999). Camfield utførte et forsøk der han fant en lignende effekt, og ingen statistisk signifikant forskjell mellom disse to benzodiazepinene. Et tredje randomisert forsøk utført av Fisgin sammenlignet intranasal transmukosal midazolam mot rektal diazepam. Midazolam terminerte 20 (87 %) av 23 anfall og rektal diazepam 13 (60 %) av 22 anfall. Disse resultatene var statistisk signifikant i favør av midazolam intranasalt sammenlignet med diazepam rektalt (Fisgin, et al., 2002). Selv om datamaterialet er begrenset, og hovedvekten av forsøkene ikke-statistisk signifikante resultat, så har forfatterne konkludert med at administrering av benzodiazepiner gjennom nasal mucosa har mange fordeler sammenlignet med transmukosal rektal administrering. Barrieren for administrasjon av medikamentet fjernes, det er enklere i bruk, den nasale mukosa gir en stor absorpsjonsoverflate, og etter få minutter er serumnivåene av intranasal midazolam sammenlignbare med injiserte nivåer. I kontrast til rektalt administrerte benzodiazepiner, som gir lavere nivåer i serum enn intravenøs administrering (Wolfe, et al., 2006).



### 4.3.2. Hospitalt

Historisk sett var fenobarbital et første-linjemedikament frem til innføringen av benzodiazepiner (Shah, et al., 2009). Det er nå kommet utallige typer av benzodiazepiner på markedet og diskusjonen går mer i retning av om hvilken type benzodiazepiner man skal velge. I vår undersøkelse angir alle 13 avdelingene at diazepam og midazolam er medikamenter som benyttes som en del av behandlingen. Diazepam er førstevalg hos hele 11 av de spurte, og bare to av sykehusene benytter midazolam som et førstelinjemedikament. Når det gjelder studier til underbygging av diazepam som førstevalg, eksistere det få slike av nyere dato. At diazepam fortsatt er førstevalg i Norge, kan derfor virke til og i stor grad være basert på behandlingstradisjon, samt det faktum at de tilfellene med SE man står ovenfor tross alt er enkle å få kontroll over. Ettersom diazepam har begrenset virkningstid, og fos-fenytoin tar lang tid å administrere, kan også en kombinasjonsterapi med disse være fordelsaktiv (Hayashi, et al., 207) (Engelsen, et al., 2003).

Midazolam er i bruk ved alle de 13 avdelingene, og ved to av avdelingene er dette førstevalg. Et meta-analyse gjennomført av McMullan et. al. som inkluderte seks studier med til sammen 774 pasienter, viste at enhver administreringsmåte av midazolam var bedre enn diazepam i oppnåelsen av anfallskontroll (relative risiko [RR] = 1.52; 95 % konfidensinterval [CII] = 1.27 to 1.82). Ikke intravenøs midazolam var like effektiv som intravenøs diazepam (RR = 0,79; 95 % CI = 0,19 til 3.36), og buccal midazolam var bedre enn rektal diazepam i forhold til oppnådd anfallskontroll (RR = 1.54; 95 % CI = 1.29 til 1.85). Midazolam kunne administreres raskere enn diazepam (gjennomsnittelig forskjell= 2.46 minutter; 95 % CI = 1.52 til 3.39 minutter), og hadde samme tidsintervall fra medikamentadministrasjon til oppnådd anfallskontroll (Mcmullan, et al., 2010). Lalm Koil forsøkte også å finne ut om midazolam egner seg som førstelinjebehandling ved SE, og administrerte kun midazolam til åtte pasienter med anfallsaktivitet i minst 30 minutter. Etter behandlingsstart oppnådde man anfallskontroll innen 10 til 60 minutter hos alle pasientene (Tasker, 1998).

Syv av avdelingene bruker også klonazepam i behandlingen. Klonazepam antas å ha lenger virkningstid (24 timer) enn diazepam (2 timer) men kortere enn lorazepam (opp til 72 timer) (Shorvon, et al., 2009). I en studie gjengitt i Shorvon et. el var det 17 episoder med SE hos 17 barn behandlet med 0,09–0,09 mg/kg klonazepam som en intravenøs bolusdose. Initialt var

der et opphør i anfall hos alle; imidlertid fikk seks tilbakefall innen 1 til 24 timer. Man bemerket ikke noen truende bivirkninger foruten sløvhet. I en annen studie var intravenøs klonazepam suksessfull hos 7 av 7 pasienter med absense SE, 7 av 14 med KSE og 2 av 3 med kompleks partiell SE. (Shorvon, et al., 2009).

Internasjonalt blir lorazepam hyppigere brukt ved tidlige stadier av SE. I vår undersøkelse fremkommer et at Lorazepam sin plass i behandlingen er tydelig begrenset. Ingen av respondentene har benyttet dette medikamentet i behandlingen av SE. En prospektivt randomisert studie som inkluderte 178 barn med SE viste at lorazepam (0,1 mg/kg) var like sikkert og effektivt som kombinasjonen diazepam (0,2 mg/kg) og fos-fenytoin (18 mg/kg) (Sreenath, et al., 2010). Flere andre studier sammenlikner også lorazepam med andre benzodiazepiner. Blant annet sammenlikner tre kontrollerte randomiserte studier med 289 deltakere effekten av intravenøs lorazepam med intravenøst diazepam. Resultatene av disse studiene ble evaluert i tre forskjellige meta-analyser. Når data fra de randomiserte studiene ble analysert ble det ikke funnet noen forskjell i mortalitet mellom disse gruppene. Imidlertid utmerket lorazepam seg i forhold til diazepam når det gjelder å stoppe SE [32/130 versus 51/134 deltakere, RR 0,64, 95 % KI 0.45–0.90] og med lorazepam trengte færre pasienter annet medikament eller generell anestesi (32/120 versus 52/134 deltakere; RR 0,63, 95 % KI 0,45–0.88) (Shorvon, et al., 2009).

Imidlertid har man fryktet at den antikonvulsive effekten til lorazepam initialt muligens er litt langsom, på grunn av den lave lipidløseligheten av medikamentet sammenlignet med diazepam. Dette er ikke støttet opp av resultater fra kliniske studier, som derimot viser en rask effekt på 3 minutter hos spedbarn, barn og voksne. Resultatene ved overnevnte studier har internasjonalt ført til aksept av lorazepam som et førstelinjemedikament ved tidlig SE, en indikasjon støttet av utallige ikke-randomiserte og fem randomiserte studier (Shorvon, et al., 2009). Valproat er et annet medikament som er mye brukt både hos pasienter med KSE og NKSE. Det er generelt godt tolerert og er ikke assosiert med alvorlige bivirkninger. Imidlertid er valproat lite brukt i førstelinjebehandlingen av pasienter med SE. Mange studier har vist at medikamentet har vært effektivt hos 78-100 % av barna med RSE, uten noen registrerte bivirkninger. En studie av 18 barn som ble behandlet med valproat, med en startdose på 25 mg/kg, viste 100 % terminering av anfall innen 30 minutter, uten bivirkninger. En annen studie av 42 barn som fikk en startdose på 20–40 mg/kg, deretter 5 mg/kg/time, rapporterte

78 % terminering av anfallsaktivitet, både klinisk og elektrencefalografisk. 66 % oppnådde kontroll innen 6 minutter. Der var ingen bivirkninger (Treatment of Refractory tatus Epilepticus: Litterature Review and a Proposed Protocol, 2008). Til nå er det 20 publiserte studier, der syv er prospektive og 14 retrospektive, som inkluderer 533 voksne eller barn. Disse studiene viser at intravenøs valproat er like effektiv som fenytoin/fos-fenytoin i behandlingen av SE hos pasienter som forut hadde svikt oi førstelinjebehandlingen med benzodiazepiner. I omkring 75 % av casene, oppnådde man anfallskontroll under infusjon av valproat eller innen 20 minutter (Trinka, 2007). Valproat har en stor fordel i at den ikke gir kardiovaskulære eller respiratoriske problemer. I følge Karl O Nakken kunne valproat blitt gjort til førstevalg i behandlingen av SE, dersom man hadde tilveieskaffet bedre empirisk data (Intravenøs valproat ved SE – fortsatt mest empirisk data, 2007).

#### 4.4 Behandlingstilnærming ved RSE

I behandlingen av RSE råder det en stor grad av valgfrihet hva angår medikamenter. Det er vanskelig å formulere behandlingsprosedyrer ettersom det ikke eksisterer prospektive kliniske studier på området (Marik, et al., 2004). Medikamentene nevnt ovenfor kan benyttes i disse tilfellene. Gjennom vår studie fremkommer det at førstevalget i behandlingen av RSE i hovedsak står mellom midazolam og barbituratnarkose, der flertallet vil velge midazolam.

En studie som inkluderte 24 barn med SE, der tre repeterte doser av diazepam, fenobarbital og fenytoin ikke gav anfallskontroll, mottok alle pasientene 0,15 mg/kg midazolam intravenøst, etterfulgt av kontinuerlig infusjon av 1 µg/kg/min. Dosen ble deretter økt hvert 15. min inntil fullstendig anfallskontroll. Hos alle pasientene oppnådde man anfallskontroll etter gjennomsnittlig 0,78 timer (Rivera, et al., 1993). I et annet liknende studie fulgte Koul et al 20 barn med SE, med gjennomsnittlig alder 4,07, over en periode på to år. Tolv barn med refraktær SE fikk intravenøs eller rektal diazepam og intravenøs fenytoin/fenobarbitone eller begge deler før midazolam ble gitt (0,15 mg/kg bolus etterfulgt av 1,5 µg/kg/min infusjon). Åtte av barna krevde kun midazolam for å oppnå anfallskontroll. Totalt ble anfallskontroll oppnådd hos 19 av barna innen gjennomsnittlig 0,9 timer, med en suksessrate på 95 % (Koul, et al., 1997). En preliminær komparativ studie har vist at

midazolam er like effektiv som thiopental med færre medfølgende komplikasjoner. En meta-analyse på behandlingen av RSE hos barn tyder på at mortaliteten er lavere hos de behandlet med midazolam sammenliknet med barbiturater, diazepam eller isofluran (Wallace, et al., 2004). I dette studiet har Löhr et al evaluert bruk av midazolam sammenliknet med tiopental hos 50 barn med RSE. Studiet bestod av to grupper pasienter: Gruppe A - Midazolam og Gruppe B - Tiopental. Disse pasientene ble på forhånd behandlet med benzodiazepiner, diphenylhydantoin og andre medikamenter. Der man ikke oppnådde effektiv anfallskontroll, fikk pasientene i gruppe A midazolam 200 microgr/kg som en intravenøs bolusdose, etterfulgt av kontinuerlig infusjon med en hastighet på 0,25–15microgr/kg/min. Gruppe B mottok tiopental 1 mg/kg intravenøst i en bolusdose etterfulgt av kontinuerlig intravenøs infusjon med hastighet på 10–120 microgr/kg/kg. Når det gjelder tid til anfallskontroll og effektivitet, var det ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to gruppene. Midazolam-gruppen hadde signifikant færre komplikasjoner under behandlingen: mindre cyanose ( $p=0,00006$ ), og respiratorisk støtte var ikke nødvendig ( $p<0,00001$ ). Etter avsluttet behandling med midazolam, hadde imidlertid 12,5 % av pasientene psykiske forstyrrelser som mental konfusjon, uro, hallusinasjoner og agitasjon. Grunnet disse psykiatriske symptomene og tilbakefall av anfallsaktivitet hos andre har man spekulert i om medikamentet, når det brukes langvarig. I tiopental-gruppen mottok flertallet av pasientene bare dette medikamentet, mens i midazolam-gruppen var generelt flere medikamenter nødvendig (Löhr, et al., 2000).

Om man ikke kommer i mål med det tradisjonelle behandlingsregimet, er det i litteraturen beskrevet noen få tilfeller der man har benyttet seg av behandlingstilnærminger som vanligvis brukes forebyggende. I vår studie omhandlet to slike tilnærminger ketogen diett (KD) og kortikosteroider. Det fremkommer at bruken av disse i en akuttsituasjon er svært begrenset. Når det gjelder prednisolon og ACTH - selv om enhver respons kan være forbigående, så kan disse medikamentene terminere status for en tid, særlig dersom steroidet blir seponert gradvis over flere måneder (Korff, 2007).

KD har vært brukt suksessivt i mer enn 85 år i behandlingen av intraktabel epilepsi hos barn, selv om effekten varierer. 10–20 % blir anfallsfrie, og opp til 70 % får > 50 % reduksjon i anfall. Bruken av KD i akuttbehandlingen viser et nytt potensiale ved behandlingen. Følgende selverfarte kasus er med tillatelse fra pårørende gjengitt på bakgrunn av egne notater, og

sammenholdt med journalnotat fra behandler. 6 år gammel gutt med alvorlig psykomotorisk utviklingsforstyrrelse. De siste to år alvorlig terapieresistent epilepsi. Anfallsbildet består av myoklonier og atoniske anfall, samt tidligere GTK forsvunnet etter oppstart med Kepra. To dager før innleggelse hadde pas kraftig forverring i anfallssituasjon med mange atoniske anfall og anfall med myoklonier hver time. På innleggelsesdagen hadde pas først et GTK-anfall med varighet 15 minutter, deretter serier med anfall på 40 min. Han fikk da i hht. akuttveilder i pediatri 10 mg Stesolid, gjentatt dosering etter 10 min med lite effekt. Innlagt barneintensiv for Midazolaminfusjon i kombinasjon med natriumvalproat. Grunnet bivirkninger knyttet til natriumvalproat, ble denne forsøkt byttet ut med fos-fenytoin støtdose og vedlikeholdsdose. EEG etter innleggelse er uttalt patologisk med multifokal epileptiform aktivitet. En sekvens arytisk 5-6 Hz aktivitet som synes og starte posteriort på høyre side med spredning til venstre korrelert til sterk posturering av armene. Generelt synes det å være en rytmisk korrelasjon mellom hissig epileptiform aktivitet med stille klynking og posturering med fingrene, mens perioder uten epileptiform aktivitet har mer våken skriking. Med bakgrunn i det kliniske bildet og korrelerende EEG, samt varigheten av det aktuelle, er dette forenelig med SE av non-konvulsiv type. Pasienten fikk gjennom de påfølgende dagene maksimal dosering med midazolaminfusjon. Grunnet periodevise myoklonier behandles pasienten med Kepra (10 mg/kg) x 2, Diamox og Epinat (10 mg/kg) x 2, i forsøk på seponering av midazolam. To uker etter innleggelse er anfallssituasjonen stadig uholdbar, vekslende mellom perioder med myoklonier i serier og hyppige episoder med komplekse partielle anfall. Under gradvis uttrapping av midazolam, blir ser man igjen en forverring av anfallssituasjon, og denne trappes opp på nytt. Diamox seponeres grunnet nedsatt effekt etter lengre tids behandling. Anfallssituasjonen er fortsatt uholdbar, og man har tre uker etter innleggelse sett en forverring av anfallssituasjonen til tross for en ny økning av midazolamdosen til 0,27 mg/kg/time. Midazolam blir forsøksvis byttet ut med klonazepam. Grunnet en vedvarende vanskelig anfallssituasjon med perioder med myoklonier i serie, komplekse partielle anfall og subklinisk epileptiform aktivitet bekreftet med EEG, startes det opp med ketogen diett ratio 1:1, med en rask økning til ratio 4:1. Pasienten hadde god effekt av denne behandlingen, med kraftig anfallsreduksjon. Pasienten kunne utskrives med ketogen diett i opptrapping, og kepra 10 mg/kg x 2, og epinat (10 mg/kg) x 2.

## 5.0 Konklusjon

Resultatene i vår studie antyder at Akuttveilederen er et viktig arbeidsverktøy i behandlingen av den nevrologiske akuttstanden status epilepticus. Veilederen virker i stor grad å være bygd rundt den rådende behandlingstradisjonen i Norge, og litteraturen og behandlingsprotokoller benyttet i andre europeiske land og i USA fremlegger en noe annerledes behandlingstilnærming.

## 6.0 Referanser

- Abend, N S and Dlugos, D J.** Nonconvulsive Status Epilepticus in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatric Neurology Vol. 37.* 3, pp. 165-170.
- Abend, N S, Gutierrez-Colina, A M and Dlugos, D J. 2010.** Medical Treatment of Pediatric Status Epilepticus. *Seminars of Pediatric Neurology.* 17, 2010, 169-175.
- Acharya, M M, Hattiangardy, B and Shetty, A K. 2008.** Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy. *Progress in Neurobiology.* 84, 2008, pp. 363-404.
- Appleton, R E. 1998.** The child in epileptic status. *Current Paediatrics .* 8, 1998, pp. 141-146.
- Basu, H and O'Callaghan, F. 2005.** Status Epilepticus: Beyond guidelines. *Current Paediatrics* 15. 15, 2005, pp. 324-332.
- Bertram, E H and Lothman, E W. 1990.** NMDA receptor antagonist and limbic status epilepticus: a comparison with standard anticonvulsants. *Epilepsy.* 5, 1990, pp. 177-184.
- Bleck, T P. 1987.** Epilepsy DM. November 1987, pp. 11:607-678.
- Brodtkorb, E. 1994.** The revised classification of non-convulsive status epilepticus. s.l. : Seizure: the journal of the British Epilepsy Association, 1994, pp. 95-105.
- Cherian, A and Thomas, S V. 2009.** Status epilepticus. *Annales of Indian Academy of Neurology .* 3, 2009.
- Claassen, J, et al. 2004.** Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 25, 2004.
- Cumba, A O S, et al. 2009.** Neuroprotective Effects of Diazepam, Carbamazepine, Phenytoin and Ketamine after Pilocarpine-induced Status Epilepticus. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology.* 2009, pp. 104:470-477.
- Dan, B and Boyd, S G. 2005.** Non-convulsive (Dialeptic) Status Epilepticus in Children. *Current Pediatrics reviews.* 1, 2005, pp. 7-16.
- DeLorenzo, R J, et al. 1998.** Persistent Nonconvulsive Status Epilepticus After the Control of Convulsive Status Epilepticus. *Epilepsia.* 39, 1998, pp. 833-840.
- Den norske legeforening. utg.år ukjent.** *Fra legekunst til medisinsk teknologi: Hva gjør de helsepolitiske reformene med lege- pasientforholdet?* utg.år ukjent.
- Dristlane, F W. 2000.** Presentation, Evaluation, and Treatment of Non-convulsive Status Epilepticus. *Epilepsy and Behaviour.* 1, 2000, pp. 301-314.
- Dulac, O and N'Guyen, T. 1993.** The Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia.* 34, 1993, pp. 7: 7-17.

- Durham, D. 1999.** Management of Status Epilepticus. *Critical Care and Resuscitation*. 1, 1999, pp. 344-353.
- Engelsen, B A, Karlsen, B and Telstad, W. 2003.** Status epilepticus. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 11, 2003, pp. 123:1533-5.
- Eriksson, A-S and Nakken, K O.** Epileptiske syndromer hos barn. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 10, pp. 123: 1362-4.
- Farmen, A H, Lossius, M I and Nakken, K O. 2009.** Flerumettede fettsyrer og epilepsi. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. nr 1 2009, pp. 129:26-8.
- Felleskatalogen. 2011.** *Felleskatalogen*. s.l. : Fagbokforlaget, 2011.
- Fisgin, T, et al. 2002.** Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *Journal of Child Neurology*. 17, 2002, pp. 123-126.
- Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. 2007.** *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*. Oslo : s.n., 2007. 978-82-90-732-09-2.
- Freedman, S B and Powel, E C. 2003.** Pediatric Seizures and Their Management in the Emergency Department . *Clin Ped Emerg Med* 4. 2003, pp. 195-206.
- Frontera, A T. 2011.** Medscape. [Online] juni 9., 2011. [emedicine.medscape.com/article/1138728-overview](http://emedicine.medscape.com/article/1138728-overview).
- Gjerstad, L, Taubøll, E and Røste, G K. 2003.** Behandling av epilepsi. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 13-14, 2003, pp. 123:1864-8.
- Guerrini, R. 2006.** Epilepsy in children. *The Lancet*. 367, February 11, 2006, pp. 367:499-524.
- Hayashi, K, Osawa, M and Aihara, M and others. 207.** Efficiency of Intravenous Midazolam for Status Epilepticus in Childhood. *Pediatric Neurology Vol.36*. 6, 207, pp. 366-372.
- International league against epilepsy . 2010.** ILAE Proposal for Revised Terminology for Organization of Seizures and Epilepsies. [Online] 2010. [Cited: Oktober 7., 2011.] [http://ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/documents/ILAEHandoutV10\\_000.pdf](http://ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/documents/ILAEHandoutV10_000.pdf).
- Nakken, K O. 2007.** 2007. *Intravenøs valproat ved SE – fortsatt mest empirisk data*
- Karlsen, B, B, Engelsen and Lillebø. 2000.** Ikke-konvulsiv status epilepticus - anfallsvis konfusjon og kognitiv svikt. *Tidsskrift for Den norske legeforening nr. 29*. 29, 2000, p. 120:.
- Klingenberg, C and Smeland, M. 2011.** Epilepsy, seizures disorders and headache in children. *Lecture, International semester* . 2011.
- Korff, C M, Nordli, D R. 2007.** Diagnosis and Management og Status Epilepticus in Children. *Nature Clinical Practice Neurology Vol. 3*. 9, September 2007, pp. 505-516.
- Koul, L R, et al. 1997.** Continious midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Archives of Disease in Childhood*. 76, 1997, pp. 445-448.



- Langheinrich, T C, et al. 2005.** Prolonged postictal stupor: Nonconvulsive status epilepticus, medication effect, or postictal state? *Epilepsy and Behaviour*. 7, 2005, pp. 548-551.
- Löhr, A J and C, Werneck L. 2000.** Comparative non-randomized study with midazolam versus thiopental in children with refractory status epilepticus. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2000.
- Maganti, R, et al. 2008.** Nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsi and Behaviour*. 12, 2008, pp. 572-586.
- Marik, P E and J, Varon. 2004.** The Management of Status Epilepticus. *Chest*. 2, 2004, pp. 582-591.
- Markestad, T. 2009.** Klinisk pediatri. II, 2009.
- Martland, T and Harris, C S. 2009.** Management of status epilepticus. *Paediatrics in Child Health*. 19, 2009, pp. 5:225-231.
- Mcmullan, J, et al. 2010.** Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Academic Emergency Medicine*. 2010, 17, pp. 575-582.
- Meierkord, H, et al. 2010.** EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *European Journal of Neurology*. 17, 2010, 348-355.
- Nakken, K O and Taubøll, E. 2009.** Farmakoresistent epilepsi. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 19, 2009, pp. 129:1986-1989.
- Nakken, K O. 2003.** *Fokus på epilepsi*. Oslo : Cappelen Akademisk Forlag, 2003. 82-02-22628-7.
- Nakken, K O, M, Rytter E and F, Brockmeier. 2010 .** Benzodiazepiner i epilepsibehandling . *Tidsskrift for Den norske legeforening* . 8 , 2010 ..
- Norsk barnelegeforening. 2007.** legeforeningen.no. [Online] April 2007.  
[http://www.legeforeningen.no/asset/31595/4/31595\\_4.pdf](http://www.legeforeningen.no/asset/31595/4/31595_4.pdf).
- Novy, J, Logroscino, G and Rossetti, A. 2009.** Refractory status epilepticus: A prospective observational study. *Epilepsia*. 2009, pp. 1-6.
- Prüss, H and Holtkamp, M. 2008.** Ketamine successfully terminates malignant status epilepticus. *Epilepsy Research*. 82, 2008, pp. 219-222.
- Rang, H P, et al. 2003.** *Pharmacology*. London : Churchill Livingstone, 2003. 0-443-07145-4.
- Rivera, R, et al. 1993.** Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Critical Care Medicine*. 21, 1993, pp. 991-994.
- Scott, R C, Besag, F M C and Neville, B G R. 1999.** Bucal midazolam and rectal diazepam of prolonged seizures in childhood and adolescence: A randomized trial. *The Lancet Vol.353*. February 20, 1999, pp. 353:623-626.
- Shah, A M, Vashi, A and Jagoda, A. 2009.** Review article: Convulsive and non-convulsive status epilepticus: An emergency medicine perspective. *Emergency Medicine Australasia*. 21, 2009, pp. 352-366.

- Shorvon, S, et al. 2004.** *The Treatment of Epilepsy*. s.l. : Blackwell Science , 2004. 0-632-06046-8.
- Shorvon, S, Perucca, E and Engel, J. 2009.** Treatment of epilepsy. 3rd edition. Oxford : Willey-Blackwell, 2009.
- Sreenath, T G, et al. 2010.** Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children: a randomized controll trial. *Yearbook of Neurology and Neurosurgery*. 1, 2010, pp. 48-50.
- Tai, S K H, et al. 2006.** Non-convulsive Status Epilepticus in Children: Clinical and EEG Characteristics. *Epilepsia* 47. 47, 2006, pp. 9:1504-1509.
- Tasker, R C. 1998.** Emergency treatment of acute seizures and status. *Arch Dis Child*. 79, 1998, pp. 78-83.
- Abend, N S and Dlugos, D J. 2008.** *Treatment of Refractory tatus Epilepticus: Litterature Review and a Proposed Protocol*. 2008, pp. 38:377-380.
- Treiman, D M, et al. 1998.** A Comparison of Four Treatments for Generalized Convulsive Status Epilepticus. *The New England Journal of Medicine*. 339, 1998, pp. 792-798.
- Trinka, E. 2007.** The use of valproate and new antiepileptic drugs in status epilepticus. *Epilepsia*. 48, 2007, pp. 49-51.
- Wallace, S J and Farrel, K. 2004.** *Epilepsy in Children*. York : Arnold, 2004. 0-340-80814-4.
- Wasterlain, C G and Chen, J W Y. 2008.** Mechanistic and pharmacologic aspects of status epilepticus and its treatment with new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 49, 2008, pp. 9: 63-73.
- Watson, C. 1991.** Status Epilepticus: Clinical Features, Pathofysiogy, and Treatment. *The Western Journal of Medicine*. December 1991, pp. 155:626-631.
- Wolfe, T R and Macfarlane, T C. 2006.** Intranasal midazolam therapy for pediatric status epilepticus. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2006, pp. 24:343-346.
- Wussthoff, C J, et al. 2010.** The ketogenic diet in treatment of two adults with prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2010, pp. 1083-1085.
- Yen, W, et al. 2004.** A comparison of three NMDA receptor antagonists in the treatment of prolonged status epilepticus. *Epilepsy Research*. 59, 2004, pp. 43-50.

## 7.0 Vedlegg 1: Spørreundersøkelse

Kjære kollega

Denne spørreundersøkelsen omhandler behandling av status epilepticus hos barn.

Vi ønsker å se på hva som er rådende behandlingsstrategier blant barneleger i Norge.

Vi ville sette stor pris på om du kan ta deg tid til å besvare vår undersøkelse som vi antar tar rundt 7-8 minutter å besvare.

Resultatene fra undersøkelsen skal brukes til en forskningsoppgave ved medisinstudiet i Tromsø

Med vennlig hilsen  
Cecilie Lillejord Oppedal  
Southiya Markandu  
Claus Klingenberg

|      |         |   |      |   |   |
|------|---------|---|------|---|---|
|      | 4222674 |   | 77   |   | 0 |
| True | 0       | 0 | True |  |   |

### Bakgrunnsopplysninger

#### 1) Vennligst angi navn på sykehus

#### 2) Vennligst angi din rolle ved avdelingen

#### 3) Hvor lenge har du vært spesialist i pediatri?

#### 4) Hvor mange barnenevrolog er tilknyttet avdelingen? Vennligst angi antall:



### Status epilepticus (SE)

SE er definert som kontinuerlig eller intermitterende anfall som vedvarer i mer enn 30 minutter uten full rekonvalens av bevissthet mellom anfallene. De neste spørsmålene omhandler SE generelt (Konvulsiv og non-konvulsiv).

#### 5) Vennligst angi omtrent hvor mange barn (0-15 år) med SE som behandles på din avdeling årlig

**6) Anslått antall dødsfall hos barn (0-15 år) som kan knyttes til SE i løpet av de siste 5 år**

Velg et alternativ

**7) Er det kjent om dette er en behandlingsmessig konsekvens eller om det skyldes tilgrunnliggende sykdom? Vennligst kommenter:**



## Konvulsiv status epilepticus (KSE)

*KSE inbefatter tonisk, klonisk eller tonisk-klonisk anfallsaktivitet. De neste spørsmål omhandler rutiner for håndtering av KSE ved din enhet (ikke hva du selv mener er best/optimalt).*

**8) Anslått antall tilfeller av KSE hos barn (0-15 år) som behandles ved din avdeling årlig**

**9) Vennligst angi hva rutinene er ved din avdeling for behandling av KSE**

- Følger akuttveilederens prosedyrer nøye
- Følger akuttveilederens rekkefølge på medikamenter, men mindre aggressivt hva angår tidsperspektiv
- Har en intern prosedyreprotokoll for håndtering av et slikt tilfelle
- Individuell vurdering av pasienten, med tilpasset behandlingsopplegg
- Annet, vennligst spesifiser

---

*Påfølgende spørsmål/påstander dreier seg om benzodiazepiners plass i behandlingen av KSE:*

**10) Ved KSE er vanligvis behandling med benzodiazepiner gitt prehospitalt.**

**(1=alltid, 7=aldri)**

- 1  2  3  4  5  6  7

**11) Hvilket av følgende medikamenter er anbefalt fra sykehuset til bruk prehospitalt? (sett kryss)**

- Midazolam
- Diazepam
- Ingen enhetlig anbefaling
- Annet, vennligst spesifiser:

**12) Hvilke av følgende benzodiazepiner er i bruk ved din enhet? (sett kryss)**

- Diazepam
- Midazolam
- Clonazepam
- Annet, vennligst spesifiser:

**13) Hvilket benzodiazepin er førstevalg ved din avdeling? (sett kryss)**

- Diazepam
- Midazolam
- Clonazepam
- Annet, vennligst spesifiser:

**14) Har lorazepam forsøksvis vært benyttet som ved din avdeling?**

- Ja  Nei  Ikke kjent

---

**15) Terminering av KSE lykkes i de fleste tilfeller:**

- 0-30 minutter etter behandlingsstart
- 30-60 minutter etter behandlingsstart
- > 60 minutter etter behandlingsstart
- Annet, vennligst spesifiser



### EEG's plass i behandlingen:

16. Har mulighet til kontinuerlig EEG-overvåkning: ja/ nei

17 ) Kontinuerlig EEG ved KSE brukes

|  | Alltid<br>1           | 2                     | 3                     | 4                     | 5                     | 6                     | Aldri<br>7            |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

### 18) Dersom kontinuerlig EEG-overvåkning ikke benyttes

|   | 1                     | 2                     | 3                     | 4                     | 5                     | 6                     | 7                     |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Tar alltid EEG for verifisering av diagnose   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Tar EEG for monitorering av behandlingseffekt | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

---

### 19) Ved behandling med fosfenytoin

|  | Alltid<br>1           | 2                     | 3                     | 4                     | 5                     | 6                     | Aldri<br>7            |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Rutinemessig monitorering med fosfenytoinspeil | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Monitorerer pasienten med blodtrykk            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

---

### 20) Ved behandling med valproat

|                                     | Alltid<br>1           | 2                     | 3                     | 4                     | 5                     | 6                     | Aldri<br>7            |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                     | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Monitorerer pasienten med blodtrykk | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

---

21) Der den etiologiske årsaken til KSE ikke er kjent tas cerebral CT/MR-rutinemessig. (1=alltid og 7=aldri)

1  2  3  4  5  6  7



## Non-konvulsiv SE (NKSE)

NKSE er en tilstand med anfallsvis konfusjon og redusert bevissthet av minst en halvtimes varighet. De neste spørsmål omhandler rutiner for håndtering av NKSE ved din avdeling, vennligst besvar hva som gjøres ved din avdeling (ikke hva du selv mener er best/optimalt).

**22) Vennligst angi anslått antall tilfeller av NKSE i aldersgruppen 1-16 år som behandles ved sykehuset årlig**

**23) Ved NKSE er vanligvis behandling med benzodiazepiner gitt prehospitalt.**

**(1=alltid, 7=aldri)**

1  2  3  4  5  6  7

**24) Ved klinisk mistanke om NKSE verifiseres diagnosen med EEG før behandlingsstart. (1=alltid, 7=aldri)**


1  2  3  4  5  6  7

**25) Diagnosen NKSE stilles i de fleste tilfeller**

- Innen 12 timer etter ankomst til sykehus
- 24 timer etter ankomst
- 1-2 døgn etter ankomst
- 2-3 døgn etter ankomst
- 4 døgn eller mer
- Vet ikke

**26) Vennligst angi hva rutinene er ved din enhet når det gjelder kupering av NKSE**

- Følger akuttveilederens prosedyrer nøye

- Følger akuttveilederens rekkefølge på medikamenter, men mindre aggressivt hva angår tidsperspektiv enn ved KSE
  - Har en intern prosedyreprotokoll for håndtering av et slikt tilfelle
  - Individuell vurdering av pasient, med tilpasset behandlingsopplegg
  - Annet, vennligst spesifiser
- 

## Refraktær SE (RSE)

RSE er definert som svikt i førstelinje (benzodiazepiner) og andrelinje (fenytoin, valproat og phenobarbital) medikamenter.

### 27) Antall kjente tilfeller av RSE i aldersgruppen 1-16 år behandlet ved sykehuset

Siste året

Siste 5 år

I følge akuttveilederen i pediatri skal man ved dårlig anfallskupering ved bruk av diazepam/midazolam (bolusdoser) og fos-fenytoin i maksimal dose, videre benytte alternativene nedenfor.

### 28) Hva benyttes ved din avdeling?

|  | Mest hyppig           |                       |                       |                       |                       |                       | Minst hyppig          |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|  | 1                     | 2                     | 3                     | 4                     | 5                     | 6                     |                       |
| 1) Barbiturat-narkose  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2) Midazolam infusjon  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3) Clonazepam infusjonme   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4) Lidokain i.v. med startdose og vedlikeholdsinfusjon           | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5) Natriumvalproat i.v. med startdose og og vedlikeholdsinfusjon | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Følgende spørsmål/påstander omhandler barbituratnarkose:



**29) Antall barn (0-15 år) som er blitt behandlet med barbituratnarkose mot RSE**

Siste år

Siste 5 år

**30) Ved behandling med barbituratnarkose ønskes opprettholdelse av "burst-suppression"-mønster på EEG i 24 timer før man avslutter infusjonen. (1=alltid, 7=aldri)**

1  2  3  4  5  6  7

Annet, vennligst kommenter under



De neste spørsmål omhandler bruk av andre behandlingsmetoder ved RSE:

**31) Er immunmodulerende behandling brukt ved behandling av RSE på din avdeling?**

|                           | Ja                       | Nei                      | Antall tilfeller:        |                      |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| Kortikosteroider          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> |
| Adrenokortikotropt hormon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> |
| Plasmaferese              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> |

**32) Angi eventuell effekt**

- Anfallsfri
- Kraftig anfallsreduksjon
- Moderat anfallsreduksjon
- Uendret anfallstatus
- Ikke kjent

*Ketogen diett*

**33) Er ketogen diett brukt ved behandling av RSE på din avdeling?**

- Ja
- Nei
- Ikke kjent

**34) Hvis ja, vennligst angi antall:**

### 34) Eventuell effekt

- Anfallsfri
- Kraftig anfallsreduksjon
- Moderat anfallsreduksjon
- Uendret anfallsstatus
- Ikke kjent