

Pathofysiologie en behandeling van

gegeneraliseerde convulsieve status epilepticus bij volwassenaen

T R E F W O O R D E N

STATUS EPILEPTICUS; GEGENERALISEERD CONVULSIEF; VOLWASSENEN; KLINISCH BEELD; INCIDENTIE; PATHOFYSIOLOGIE; THERAPIE; PROTOCOL.

door F.B.J. Scholtes

Samenvatting

De gegeneraliseerde convulsieve status epilepticus is een acuut neurologisch probleem met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Kennis van de pathofysiologie vormt de basis van een adequate behandeling. De behandeling begint met snelle herkenning van het klinisch beeld en bestaat verder uit het onderdrukken van de epileptische aanvallen, het onderkennen en behandelen van de mogelijke medische complicaties en neuroprotectie. De meest gebruikte middelen in Nederland zijn benzodiazepinen en fenytoïne. Indien refractair dan werd tot heden veelal thiopental ingezet. Er zijn recentelijk ook andere mogelijkheden ter beschikking gekomen, zoals infusies met midazolam, lorazepam en propofol. De behandeling dient te geschieden volgens een protocol, met aandacht voor een juist tijdschema en een adequate keuze uit de beschikbare middelen en toedieningswijzen. Een voorbeeld van een dergelijk protocol zal gepresenteerd worden.

Inleiding

De incidentie van status epilepticus (SE) in Nederland is niet bekend. Als men de gegevens van het SIG opvraagt, hoofd- en nevendiagnose SE bij elkaar, komt men op hooguit 900-1000 gevallen per jaar. Daarnaast bleek uit een retrospectieve studie dat een vijfde deel van de uitboekdiagnose SE niet

correct was.¹ Diverse typen van SE worden niet altijd onderkend: denk bijvoorbeeld aan non-convulsieve SE bij de verstandelijk gehandicapten of de verwarring van complex partiële SE met psychiatrische beelden. De tot nu toe enige prospectieve studie² komt op een incidentie van 410 gevallen per miljoen inwoners per jaar, exclusief neonaten. Dit geldt voor alle typen SE bij elkaar. Een andere retrospectieve studie in de Verenigde Staten liet een incidentie zien van 18 gevallen per 100.000 inwoners per jaar, met de hoogste incidentie in de leeftijdsgroepen jonger dan 1 jaar en ouder dan 60 jaar.³ Deze twee studies suggereren een incidentie tussen de 2700 en de 6000 gevallen per jaar voor Nederland. Dat impliceert tevens, dat veel gevallen in Nederland niet gemeld en/of niet onderkend worden.

De behandeling van SE verloopt in de praktijk in 80 procent van de gevallen meestal zonder al teveel problemen. Bij het resterende aantal (20 procent) blijkt dat de behandeling zeer moeizaam kan verlopen, niet alleen vanwege de oorzaak, maar zeker ook omdat de aanpak niet of nauwelijks gestructureerd verloopt. Tot voor kort waren er ook geen prospectieve gegevens beschikbaar, die hiervoor ondersteuning konden bieden. Aan de hand van eigen onderzoeksresultaten en van die uit de recente literatuur zal een overzicht gegeven worden van het klinisch beeld, de oorzaken, de morbiditeit en mortaliteit, de pathofysiologie en de behandeling van de meest voorkomende en bedreigende vorm van SE: de gegeneraliseerde convulsieve status epilepticus (GCSE).

Definitie

De huidige definitie van SE dateert uit 1980. Elke epileptische aanval met een minimale duur van 30 minuten, wordt als een vorm van SE beschouwd. Dit geldt ook voor een opeenvolging van tonisch-clonische aanvallen, zonder herstel van het bewustzijn tussen de aanvallen. De grens van 30 minuten blijkt niet per toeval te zijn gekozen: dier-experimenteel onderzoek heeft onder andere aangetoond dat na 30 minuten bij de GCSE neuronale schade optreedt, beginnend in de substantia nigra pars reticularis.⁴ In de praktijk is deze grens van 30

minuten uiteraard niet bepalend alvorens men tot behandeling overgaat. De overgang tussen een epileptische aanval en een SE is kwalitatief niet altijd even duidelijk. Op een bepaald tijdstip treden essentiële veranderingen op die uiteindelijk uitmonden in neuronale schade. Deze schade kan, gezien recente bevindingen, ook eerder optreden dan na de reeds genoemde 30 minuten.⁵

Klinisch beeld

Er zijn net zoveel typen SE als er typen aanvallen zijn; de meest voorkomende vorm van SE is de GCSE. GCSE is een dynamisch beeld met klinische en elektro-encefalografische kenmerken die veranderen met de duur van de SE. Aanvankelijk ziet men paroxysmale of continue tonische en/of clonische convulsies; in het verloop wordt de clonische component steeds minder uitgesproken en kan zelfs geheel verdwijnen. De patiënt is dan in een diep coma en vertoont soms subtiele motore uitingen en op het EEG evidente, continue of paroxysmale, epileptische activiteit. Dit beeld wordt "Subtle GCSE" genoemd en heeft een slechte prognose.

Ook het EEG evolueert van het beeld met klassieke, geïsoleerde tonisch-clonische aanvallen naar uiteindelijk, indien niet adequaat wordt behandeld, een relatief vlakke curve met periodiek epileptiforme ontladingen.⁶

Oorzaken

GCSE kan optreden bij patiënten bekend met epilepsie ('intercurrent'), geprecipiteerd door onder andere systemische infecties met koorts, non-compliance, slaapttekort, alcohol of stress. Doch ook in deze groep kan een nieuw, acuut neurologisch probleem de oorzaak zijn van GCSE, zoals een CVA, een encephalitis of een intoxicatie.¹

GCSE wordt echter meestal veroorzaakt door een acuut neurologisch probleem bij personen die tevoren niet bekend waren met epilepsie, met incidentie-toppen bij kinderen jonger dan 1 jaar en bij volwassenen ouder dan 60 jaar.

De meest voorkomende oorzaken van een GCSE zijn: CVA, encephalitis, contusio cerebri, hersentumoren, metabole ontregelingen en intoxicaties (inclusief verslavende middelen zoals heroïne, en cocaïne, en alcohol).

Morbiditeit en mortaliteit

De morbiditeit en de mortaliteit van de verschillende groepen met GCSE staan vermeld in *Tabel 1*. Hieruit wordt duidelijk dat de prognose van de acuut symptomatische groep, al of niet bekend met epilepsie, het slechtst is.

De oorzaak is het meest bepalend voor de prognose. Bepaalde oorzaken van GCSE zijn prognostisch ongunstiger; dit geldt met name voor anoxie en het CVA.^{1,7}

Tabel 1. Morbiditeit en mortaliteit gerelateerd aan de oorzaak van GCSE.¹

	morbiditeit(%)	mortaliteit(%)
Bekend met epilepsie (n=236)		
Acuut symptomatisch	21,4	28,5
Niet-acuut symptomatisch	7,6	4,5
Niet bekend met epilepsie (n=110)		
Acuut symptomatisch	23,3	23,3
Neurologisch lijden in verleden	19,0	14,3

Een recente studie toont aan dat de duur van een SE eveneens een belangrijke factor is voor de prognose, onafhankelijk van de oorzaak of de leeftijd.⁸ Duidelijke gegevens omtrent de kritische duur van SE, waarboven de prognose significant verslechtert, zijn er niet. De meeste gegevens wijzen naar 1 tot 2 uur. Andere factoren die de prognose negatief beïnvloeden zijn de aanwezigheid van meer dan 1 medische complicatie en inadequate behandeling.¹ De totale mortaliteit in de eerdergenoemde prospectieve studie is 22 procent, dit betekent meer dan 20.000 doden per jaar in de Verenigde Staten ten gevolge van SE.² De mortaliteit bij kinderen is beduidend lager (2,5 procent), dan bij volwassenen (14 procent), of bij ouderen (38 procent). De studie maakt echter geen onderscheid in mortaliteit ten gevolge van het onderliggend lijden of ten gevolge van de SE zelf. Een retrospectieve studie in Nederland bij 346 patiënten met GCSE liet een totale mortaliteit van 11 procent zien, met een mortaliteit als gevolg van de status epilepticus zelf van 6,1 procent.¹

Pathofysiologie

De fysiologische veranderingen tijdens een GCSE kunnen het resultaat zijn van de neuronale ontladingen, die invloed hebben op de hypothalamus- en hersenstamcentra, en van de secundaire effecten die de toegenomen motore activiteit op de bloedcirculatie heeft.

In de eerste fase, vanaf 0-30 minuten, is er een sterk toegenomen cerebrale bloeddorstrooming (Cerebral Blood Flow of CBF), als gevolg van de sterk toegenomen vraag van het cerebraal weefsel naar zuurstof ten gevolge van de ontladingen. Hierbij neemt de systemische bloeddruk toe en is er een afname van de cerebrovasculaire weerstand. Vrijwel direct na de start van GCSE ontstaat er een massale afgifte van adrenaline en noradrenaline, met als gevolg onder andere perifere vasoconstrictie, systemische en pulmonale bloeddrukstijging, toename van de hartfrequentie, hartritme-stoornissen en stijging van het glucosegehalte in het bloed. In deze eerste fase blijft de cerebrale energiestatus stabiel.

Indien de cerebrale autoregulatie het na 30-60 minuten begeeft, wordt de CBF afhankelijk van de systemische bloeddruk, die meestal na 30-40 minuten gaat dalen, ondanks de persisterende aanvallen en de hoge catecholamine-spiegels. De cerebrale energiestatus neemt vervolgens af, en de cerebrale

vaten zijn steeds minder goed in staat voldoende zuurstof af te leveren in gebieden die metabool hyperactief zijn. Diverse andere medische complicaties kunnen nu gaan optreden: respiratoire insufficiëntie, hyperthermie, pulmonaal oedeem, lever- en nierinsufficiëntie, excessief transpireren, toegenomen speeksel- en bronchussecretie, rhabdomyolysis, diverse metabole problemen, zoals hyponatriëmie, hyperkaliëmie en intracranieële drukstijging. In het bloed en de liquor neemt het aantal leukocyten toe, respectievelijk tot maximaal 20 en 200.

In dier-experimenteel onderzoek bij geventileerde en geparalyseerde proefdieren is de hyperthermie minder ernstig; dit geldt ook voor de hypotensie en de acidose. In dier-experimenteel onderzoek is echter ook vastgesteld dat er, ondanks optimale behandeling van de medische complicaties, desalniettemin bij blijvende ontladingen toch neuronale schade kan ontstaan. Dit begint na 30 minuten in de substantia nigra pars reticularis, na 45 minuten tot 60 minuten in de derde en vierde laag van de cerebrale cortex en in bepaalde arealen van de hippocampus.^{4,9} Deze neuronale schade treedt op als gevolg van continue ontladingen, zonder dat er sprake is van energietekort. De selectieve kwetsbaarheid van deze hersengebieden hangt onder andere samen met de hoge concentratie van NMDA (N-Methyl-D-Aspartaat)-receptoren in deze gebieden. Bekend is dat NMDA-receptor-antagonisten de neuronale schade tijdens GCSE kunnen voorkomen zonder invloed te hebben op de ontladingen.¹⁰ Het optreden van neuronale schade bij GCSE is niet alleen bij proefdieren vastgesteld, maar ook in studies met diverse humane preparaten. Een probleem hierbij is dat de resultaten niet altijd congruent zijn door verschillen in oorzaak, de al of niet aanwezige medische complicaties, de duur van de GCSE en de overlevingsduur. Seriele MRI-opnamen bij enkele patiënten tijdens en na GCSE tonen eveneens neuronale schade aan, die altijd aan de SE kon worden gerelateerd.¹¹

Welke factoren spelen een rol bij de neuronale schade?

Factoren die een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van neuronale schade zijn:

1. Glutamaat

Het glutamaat veroorzaakt via stimulatie van diverse receptoren een sterke verhoging van het intracellulair calciumgehalte, waardoor verstoring

optreedt van het celmetabolisme met lipolysis en proteolysis. Hierdoor ontstaan membraanbeschadigingen en receptordysfuncties met uiteindelijk celdood.

2. Modulatie van de GABA-A-receptor

SE kan de eigenschappen van GABA-A-receptoren doen veranderen, hetgeen zich bijvoorbeeld kan uiten in een verminderde GABA-inhibitie, maar ook in een verandering in de gevoeligheid voor diazepam. Dit laatste betekent dat diazepam in de beginfase van de status nog wel effectief is, maar in een latere fase niet meer.

3. Immediate Early Genes (IEG)

Er zijn diverse onderzoeken gaande naar de impact van de zogenaamde IEG (Immediate Early Genes). De activatie van deze IEG geeft veranderingen in de transcriptiefactoren, die enerzijds kunnen leiden tot celdood, maar onder andere ook tot sprouting (nieuwvorming van zenuwuitlopers). GCSE kan dus op langere termijn epilepsie veroorzaken door opgetreden veranderingen in de GABA-receptoren, glia-veranderingen en sprouting met netwerkveranderingen.

De behandeling van GCSE

De pathofysiologie van GCSE maakt duidelijk dat de pijlers van de behandeling bestaan uit:

- I. Adequate en snelle behandeling van de ontladingen.
- II. Voorkomen dan wel behandelen van de medische complicaties.

- III. Gebruik van een behandelprotocol, met een juist tijdschema.
- IV. Neuroprotectie.

Neuroprotectie is vooralsnog beperkt tot snelle herkenning, snelle behandeling van de insulten en de mogelijke medische complicaties, en EEG-bewaking. De experimentele NMDA-receptorantagonisten zijn voor klinisch gebruik nog te toxisch. In de praktijk is EEG-bewaking niet altijd direct realiseerbaar. In *Tabel 2* staan die situaties vermeld waarbij EEG-bewaking noodzakelijk is. Een recente, prospectieve studie toont duidelijk aan dat bij 20 procent van alle patiënten met GCSE, die klinisch lijken te verbeteren, op het EEG de SE nog steeds voortduurt.¹²

De eerste keuze middelen zoals benzodiazepinen en fenytoïne-natrium zijn in minstens 80 procent van de gevallen succesvol, indien gestart wordt binnen 30 minuten na het begin van GCSE. Wordt de behandeling pas ingesteld na verloop van 2 uur of langer, dan faalt de behandeling met deze eerste keuze middelen in ongeveer 60 procent van de gevallen.¹³ Diverse studies hebben aangetoond dat vertraging in de behandeling of een inadequate behandeling de duur van GCSE verlengt.

Er zijn tot nu toe weinig vergelijkende studies aanwezig; er is maar één prospectieve studie die binnenkort gepubliceerd zal worden. Het betreft hier een multicentre studie, waarbij de volgende middelen werden vergeleken: lorazepam 0,1 mg/kg, fenobarbital 15 mg/kg, diazepam 0,15 mg/kg in

Tabel 2. Noodzaak tot EEG-bewaking tijdens GCSE bij:

- a. Moeilijk te behandelen vormen van GCSE, met aandacht voor de zogenaamde "Subtle GCSE".
- b. GCSE die hoge doses sederende anti-epileptica nodig heeft en/of curarisatie, teneinde het effect van de behandeling te toetsen.
- c. Blijvend onverklaard verlaagd bewustzijn na een ogenschijnlijk succesvolle behandeling (let op non-convulsieve SE).
- d. Twijfel aan de diagnose (uitsluiten pseudo-SE).

combinatie met fenytoïne-natrium 18 mg/kg en fenytoïne-natrium 18 mg/kg als monotherapie.¹² Deze studie gaf de beste effecten met lorazepam, in iets mindere mate met fenobarbital en de combinatie diazepam en fenytoïne-natrium en de slechtste resultaten met fenytoïne-natrium.

Welke anti-epileptica zijn beschikbaar bij de behandeling van een gegeneraliseerde convulsieve status epilepticus?

Eerste keuze middelen

Benzodiazepinen

Benzodiazepinen zoals diazepam, clonazepam, lorazepam en midazolam worden veel toegepast bij

GCSE (zie ook *Tabel 3*). Essentieel is ervaring met een bepaald middel. Grote significante verschillen qua effectiviteit zijn niet aangetoond. Lorazepam is een eerste keus middel in de Verenigde Staten; in Nederland worden diazepam en clonazepam het meest gebruikt. Alle vier de middelen zijn rectaal toe te dienen. Het voordeel van midazolam is de wateroplosbaarheid, waarbij het dus ook effectief is gebleken bij intramusculaire (i.m.) toediening, in tegenstelling tot de andere benzodiazepinen. Midazolam i.m. bij kinderen werkt sneller dan intraveneus (i.v.) diazepam, omdat de eerstgenoemde sneller kan worden toegediend; het vinden van een bruikbaar bloedvat kost immers tijd.¹⁴ Hoewel ademdepressie na i.v. midazolam kan voorkomen, wordt dit in de literatuur zelfs bij ouderen weinig gemeld; na intra-musculaire toediening

Tabel 3. Enkele kenmerken van de meest gebruikte antiepileptica bij GCSE.

	klinisch effect (min)	duur effect (min)	toedienings-snelheid (mg/min)	oplaad-dosis (mg/kg)
diazepam rectaal	5-10	-	nvt	0,5
iv	< 1	10-20	< 2	0,15-0,25
midazolam im	2-3	-	-	0,2-0,3
iv	< 1	15-240	2,5	0,1
infuus	-	-	-	0,3-0,6/24 uur
lorazepam iv	2-4	> 120	< 2	0,05-0,10
fenytoïne iv	10-20	> 1440	50	15-20
feno-barbital iv	20	-	100	13-15
thiopental iv	< 1	-	25-50	20-30
infuus	-	-	-	5-20/uur
propofol iv	< 1	-	1mg/kg/min	2
infuus	-	-	-	4-12/uur

treedt dit zelden op. Toch is het verstandig hierop te anticiperen. Diazepam heeft een zeer snelle redistributiefase, waardoor het relatief kort werkzaam is en de insulten bij 10-30 procent van de patiënten na 10-20 minuten kunnen terugkeren. Het kan het beste worden gecombineerd met fenytoïne-natrium. Een diazepam-infuus is mogelijk, doch vergt een aangepast infuussysteem vanwege precipitatie-gevaar en adsorptie aan diverse plastic infuus-systemen. Rectaal diazepam heeft binnen 2 minuten effect op het EEG en klinisch ziet men resultaten binnen 10 minuten.

Clonazepam wordt in Nederland ook veel gebruikt en heeft een langere werkingsduur dan diazepam. Lorazepam heeft geen korte redistributiefase en werkt daardoor veel langer door dan diazepam.

De veelal korte toedieningsduur van benzodiazepinen bij SE heeft tot gevolg dat respiratoire insufficiëntie de belangrijkste bijwerking is (3-10 procent van de patiënten), met name aanwezig bij gelijktijdig gebruik van barbituraten. Hypotensie komt zelden voor (bij minder dan 2 procent). Zowel lorazepam als midazolam kunnen ook als continu infuus worden toegediend, in dusdanig hoge concentraties, dat in sommige gevallen het thiopentalstadium overbodig wordt.¹⁵

Fenytoïne-natrium

Fenytoïne-natrium heeft na opladen een werkingsduur van meer dan 24 uur (zie *Tabel 3*). De werking treedt pas na circa 15 tot 20 minuten in, echter bij een hogere infusie-snelheid kunnen - met name bij ouderen - mogelijk cardiale ritmestoornissen en soms ook hypotensie veroorzaakt worden. Het voordeel van fenytoïne-natrium is dat het niet sederend is en geen ademdepressie veroorzaakt. Rectale of intramusculaire toedieningswijzen zijn zinloos.

Een recent ontwikkeld alternatief voor fenytoïne-natrium is fosfenytoïne, dat in het lichaam via een fosfatase omgezet wordt in fenytoïne-natrium. Het voordeel van dit middel is dat het wateroplosbaar is en dus ook i.m. kan worden toegediend en via deze route werkzaam is. Bovendien kan het middel veel sneller worden opgeladen (150 mg/min) en veroorzaakt het minder ritmestoornissen. Het biedt vanwege de i.m. toedieningswijze en de geringe bijwerkingen ook mogelijkheden in de thuisituatie, tijdens ambulancevervoer en uiteraard op de EHBO, waar niet altijd direct een infuus aangelegd kan worden. Dit middel dient verder prospectief onderzocht te worden.

Fosfenytoïne is overigens wel beduidend duurder dan de klassieke fenytoïne-natrium.

Tweede keuze middelen

Fenobarbital

Fenobarbital wordt met name bij kinderen voorgeschreven. Er zijn weinig vergelijkende studies aanwezig voor wat betreft de effectiviteit van fenobarbital. Nadelen van fenobarbital zijn de bijwerkingen (ademdepressie, sterk versuffende werking, hypotensie) en met name de relatief trage werkingsnelheid: het duurt gemiddeld zo'n 20 minuten voordat het middel het brein binnentreedt. Een ander nadeel is de zeer lange werkingsduur (zie *Tabel 3*).

Thiopental

Thiopental werkt veel sneller en wordt met name voorgeschreven bij de refractaire vorm van GCSE. Diverse ernstige complicaties zijn mogelijk, zoals bloeddrukval, ileus, sepsis. Bij de behandeling wordt gebruik gemaakt van het EEG, en getracht zogeheten 'burst-suppression' te bereiken, maar zowel 'burst-suppression' als de bloedspiegels van het middel kunnen niet gebruikt worden om het therapeutisch effect te voorspellen (zie *Tabel 3*). Aanpassing dient dus plaats te vinden aan de hand van de klinische, dan wel elektro-encefalografische, aanvallen. Uiteraard vergt behandeling met thiopental opname op de intensive care. Tijdens de uitsluitingsfase dient uiteraard een onderhoudsbehandeling gestart te worden, bij voorkeur met fenobarbital.

Derde keuze middelen

Propofol

Propofol wordt gebruikt voor sedatie op de intensive care (zie *Tabel 3*). Bij gebruik treedt een kortere herstelduur op dan bij gebruik van midazolam. Wel zijn er enkele complicaties gemeld bij jonge kinderen na langdurig gebruik zoals metabole acidose, hypoxie en rhabdomyolysis.¹⁶ Propofol is bewezen effectief bij de behandeling van GCSE en heeft veel minder medische complicaties dan thiopental. Ademdepressie treedt eigenlijk alleen op bij gebruik van een oplaaddosis hoger dan 2,5 mg/kg. Andere mogelijke bijwerkingen zijn bradycardie en hypotensie. Een recente studie bij therapieresistente patiënten met GCSE toonde aan dat

Tabel 4. Behandeling van gegeneraliseerde convulsieve status epilepticus bij volwassenen (behandelprotocol).

- Acuut:**
- Wees er zeker van dat het epileptische aanvallen zijn.
 - Diazepam oplossing rectaal (0,5 mg/kg): kinderen 5-10 mg, volwassenen 20-30 mg.
 - Verricht onderzoek naar oorzaak + complicaties die opname in ziekenhuis zeker noodzakelijk maken.
 - Plaats de betrokkene in stabiele zijligging.
 - Geen succes van diazepam na 10 minuten: herhaal diazepam rectaal en organiseer transport naar ziekenhuis.

EHBO ziekenhuis:

- 0-10 min.*
- Lichamelijk onderzoek.
 - Zorg voor adequate luchttoevoer, zo nodig zuurstofmasker.
 - Clonazepam (0.02-0.06 mg/kg) i.v. kinderen 0,5 mg
volwassenen 1,0 mg
snelheid 0,2 mg/min.
- 10-30 min.*
- Behandeling van respiratoire insufficiëntie, hypotensie, hyperthermie.
 - Veneuze en arteriële lijn.
 - Bloedafname: bloedgas - spiegels anti-epileptica, glucose, elektrolyten, lever- en nierfuncties, CPK, bloedbeeld, drug-screen.
 - Glucose 50% i.v.; thiamine HCL 100 mg i.v.
 - Clonazepam i.v. 1 mg (kind 0,5 mg) elke 2 min. tot insulsten stoppen of tot tekenen van respiratoire insufficiëntie.
 - Geen succes clonazepam na 10 min.:
Phenytoïne natrium 15-18 mg/kg, opladen met 50 mg/min.
 - Geen succes na 30 min.: naar Intensive Care.

Intensive Care:

- Intubatie, beademing (vecuronium), EEG-monitoring.
 - Midazolam infuus: 0,3-0,6 mg/kg/24 uur.
 - Geen succes na 60 min.: Thiopental 10-30 mg/kg, opladen met 50-100 mg elke 2-5 min.
Onderhoudsdosis 5-20 mg/kg/uur.
- EEG-bewaking, Swan Ganz-catheter.
Indien mogelijk: monitoring intracranieële druk.

Indien nodig:

- Dopamine, dobutamine (hypotensie).
Pas beademing aan (PCO₂ kan toenemen tijdens thiopental).
- Bij matige hypothermie (35 °C)*
- Bouw thiopental af na 4 uur.
 - Insulsten terug: Verhoog thiopental tot burstsuppressie op EEG en verminder opnieuw na 12-24 uur.
 - Insulsten terug: nieuwe thiopental periode van 48-72 uur.
- Geen succes thiopental:*
- Alternatieven:
- Fenobarbital (kinderen), dosis 15 mg/kg.
 - Propofol (volwassenen), opladen 1-3 mg/kg in 2 min., infuus 4-12 mg/kg/uur.
 - Clomethiazol 0,5-1 mg/kg in 8-20 mg/min.; infuus 4-40 mg/kg/uur.
 - Lidocaïne 2-3 mg/kg iv in 50 mg/min.; eventueel infuus 3-10 mg/kg/uur.
 - Lorazepam: opladen 0,1 mg/kg, infuus 0,3-0,9 mg/uur.

Tijdens de gehele procedure:

1. Stel de oorzaak vast: Hetero-anamnese,
bloed-liquoronderzoek,
CT, MRI, EEG.
2. Behandel aspiratie, hyperthermie en andere complicaties.
3. Voorkom trombose, keratitis, gastro-duodenale ulcus (stress).
4. Start of continueer onderhoudsbehandeling met anti-epileptica (valproaat is per infuus op te laden).

propofol een veel sneller effect sorteerde dan thio-pental (2,6 minuten versus 123 minuten). Er is dus weinig tijdverlies bij een behandel poging met propofol.¹⁷ Mogelijk dat in de nabije toekomst propofol binnen het protocol voor behandeling van GCSE de plaats vóór thio-pental zal gaan innemen. Enkele studies suggereren een proconvulsief effect van propofol. Dit effect werd niet aangetoond bij de hoge doseringen zoals gebruikt worden bij GCSE. Daarnaast bleek dat in de studies waarin een proconvulsief effect gezien werd met propofol, er meestal ook gelijktijdig andere middelen werden gebruikt, zoals fentanyl.

Clomethiazol en lidocaïne

Van deze twee middelen wordt clomethiazol in Nederland nog wel eens gebruikt. Het is een afgeleide van thiamine; er zijn capsules en een 0,8 procent oplossing beschikbaar. Er zijn geen vergelijkende studies bekend. Intraveneus wordt het opgeladen met 0,5-1,0 mg/kg in 10-20 minuten, gevolgd door een onderhoudsinfuus van 4-40 mg/kg/uur. Er zijn twee belangrijke praktische problemen, namelijk de grote volumebelasting (soms 1,5-3 liter per uur) en de adsorptie aan PVC-bevattende infusiesets. Bijwerkingen bestaan uit niezen, hoesten, hypotensie, hik, tromboflebitis, een sterk toegenomen bronchiale secretie en irritatie van de neus en de conjunctiva.

Middelen/methoden in ontwikkeling

Het is een bekend feit dat - met name bij kinderen - het vinden van een bruikbaar bloedvat voor i.v. injectie tijdens GCSE een probleem kan opleveren en de behandeling negatief kan beïnvloeden. Het is daarom van groot belang, ook voor de situatie thuis, om andere toedieningswijzen te zoeken.

De volgende alternatieve toedieningswijzen zijn momenteel in onderzoek:

- sublinguaal (lorazepam, midazolam)
- aërosol (diazepam)
- nasale druppels en spray (midazolam)
- buccaal (midazolam)

Midazolam intranasaal, 0,2 mg/kg, in de neus gedruppeld bij kinderen, heeft binnen 2 tot 5 minuten effect, ook op het EEG. Een vergelijkende studie bij kinderen toonde een beter resultaat van buccaal midazolam ten opzichte van rectaal diazepam.¹⁸

Conclusie

De behandeling van GCSE is gebaseerd op kennis van de pathofysiologie en van de farmacokinetiek van de mogelijk te gebruiken anti-epileptica. Het valproaat bijvoorbeeld heeft vanwege zijn zeer trage werkingssnelheid geen plaats in de acute behandeling van status epilepticus, hooguit in het opstarten van een onderhoudsbehandeling of bij een patiënt die reeds valproaat gebruikt, maar door bijvoorbeeld non-compliance in een status terecht is gekomen.

De meeste gevallen van GCSE zijn goed te behandelen met de eerste keuze middelen. Een niet onaanzienlijk aantal patiënten kan echter in de dagelijkse praktijk veel problemen opleveren. Het is met name bij deze groep essentieel de behandeling volgens een protocol te laten verlopen, opdat dan onnodig tijdverlies kan worden voorkomen. Een voorbeeld van een dergelijk protocol staat in *Tabel 4* vermeld en gaat in op alle mogelijke ontwikkelingen die zich tijdens GCSE kunnen voordoen. Het protocol anticipeert op eventuele medische complicaties en bewaakt het tijdsverloop.

Het aangegeven protocol kan als handleiding voor de praktijk gezien worden, waarbij eigen ervaringen en data uit de literatuur suggereren dat het gebruik van propofol en hoge doseringen midazolam het thio-pentalstadium veelal kunnen voorkomen.

Controle van de behandeling door middel van het EEG is erg belangrijk bij alle moeilijk te behandelen gevallen.

Het protocol biedt mogelijkheden voor prospectief onderzoek naar diverse aspecten van SE, waaronder een vergelijkende studie tussen propofol en thio-pental. In enkele staten van de Verenigde Staten werkt men met 24-uurs status-teams, bemand door een neuroloog, een verpleegkundige en een EEG-deskundige.

Met een dergelijk team kunnen veel meer gevallen van diverse vormen van SE onderkend worden en blijkt de behandeling tot betere resultaten te leiden. Dergelijke teams zouden in Nederland in diverse regio's opgestart kunnen worden, waarbij uiteindelijk prospectieve gegevens beschikbaar komen die noodzakelijk zijn voor een verdere kwaliteitsverbetering van de behandeling van patiënten met SE.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De prognose van GCSE wordt bepaald door de oorzaak, de duur en de kwaliteit van de behandeling.
- 2 Elke aanval is te veel. Begin de behandeling zo spoedig mogelijk en wees niet terughoudend, eerder agressief.
- 3 Gebruik vertrouwde middelen op de juiste wijze en in adequate doseringen. IM toediening is alleen adequaat bij gebruik van midazolam. Fenytoïne-natrium dient te worden opgeladen.
- 4 Wachten op effect van de behandeling kan alleen als dit farmacologisch onderbouwd is. Diazepam bijvoorbeeld is na 20 minuten alweer uitgewerkt. Enkele injecties fenytoïne-natrium à 10 mg bewerkstelligen onvoldoende hoge concentraties.
- 5 EEG-controle is altijd gewenst en zeker noodzakelijk bij de moeilijk te behandelen vormen van GCSE.
- 6 De relatief lage incidentie van de moeilijk te behandelen vormen van GCSE maakt een behandelprotocol noodzakelijk.
- 7 Anticipeer vanaf het begin op medische complicaties en start zo snel mogelijk het onderzoek naar de oorzaak van de GCSE.

Referenties

1. Scholtes FBJ, Renier WO, Meinardi H. *Generalized Convulsive Status Epilepticus: Causes, therapy and outcome in 346 patients. Epilepsia, 1994; 34: 1104-1112.*
2. Delorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. *A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology, 1996; 46: 1029-1035.*
3. Hesdorffer DC, Logroschino G, Cascino G, et al. *Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. Neurology, 1998; 50: 735-741.*
4. Nevander G, Ingvar M, Auer R, et al. *Status epilepticus in well-oxygenated rats causes neuronal necrosis. Ann.Neurol. 1985; 18: 281-290.*
5. Mello L. *Excitotoxicity in status epilepticus. In: Status Epilepticus: mechanisms and management. An International symposium, February 1997, Santa Monica, USA.*
6. Treiman D, Walton N, Kendrick C. *A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. Epilepsy Res. 1990; 5: 49-60.*
7. Delorenzo R, Towne A, Pellock J, et al. *Status Epilepticus in children, adults and the elderly. Epilepsia 1992; 33 (suppl.4): S15-S25.*
8. Towne A, Pellock J, Ko D, et al. *Determinants of mortality in status epilepticus. Epilepsia 1994; 35: 27-34.*
9. Meldrum B. *Metabolic factors during prolonged seizures and their relation to nerve cell death. In: Delgado-Escueta A, Treiman D, Wasterlain C, Porter R, eds. Status Epilepticus. Adv.Neur. Vol 34. New York, Raven Press, 1983: 261-277.*
10. Fuyikawa D. *Neuroprotective Strategies in Status Epilepticus. In: zie literatuuropgave 5.*
11. Meierkord H, Wieshman U, Niehaus L, et al. *Structural consequences of status epilepticus demonstrated with serial magnetic resonance imaging. Acta Neurol Scand 1997; 96: 127-132.*
12. Treiman D. *Principles of treatment/comparative studies. In: zie literatuuropgave 5.*
13. Lowenstein D, Alldredge B. *Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. Neurology 1993; 43:100-104.*
14. Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, et al. *A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. Pediatr Emerg Care 1997; 13: 92-94.*
15. Labar D, Ali A, Root J. *High-dose intravenous lorazepam for the treatment of refractory status epilepticus. Neurology 1994; 44: 1400-1403.*
16. Hanna J, Ramundo M. *Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. Neurology 1998; 50: 301-303.*
17. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, et al. *Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. Epilepsia 1998; 39: 18-26.*
18. Scott RC, Besag FMC, Boyd SG, et al. *Buccal Absorption of midazolam: pharmacokinetics and EEG pharmacodynamics. Epilepsia 1998; 39: 290-294.*

Correspondentie-adres auteur:

Dr. F.B.J. Scholtes, neuroloog

Dr. Hans Berger Kliniek

Postbus 90108, 4800 RA Breda