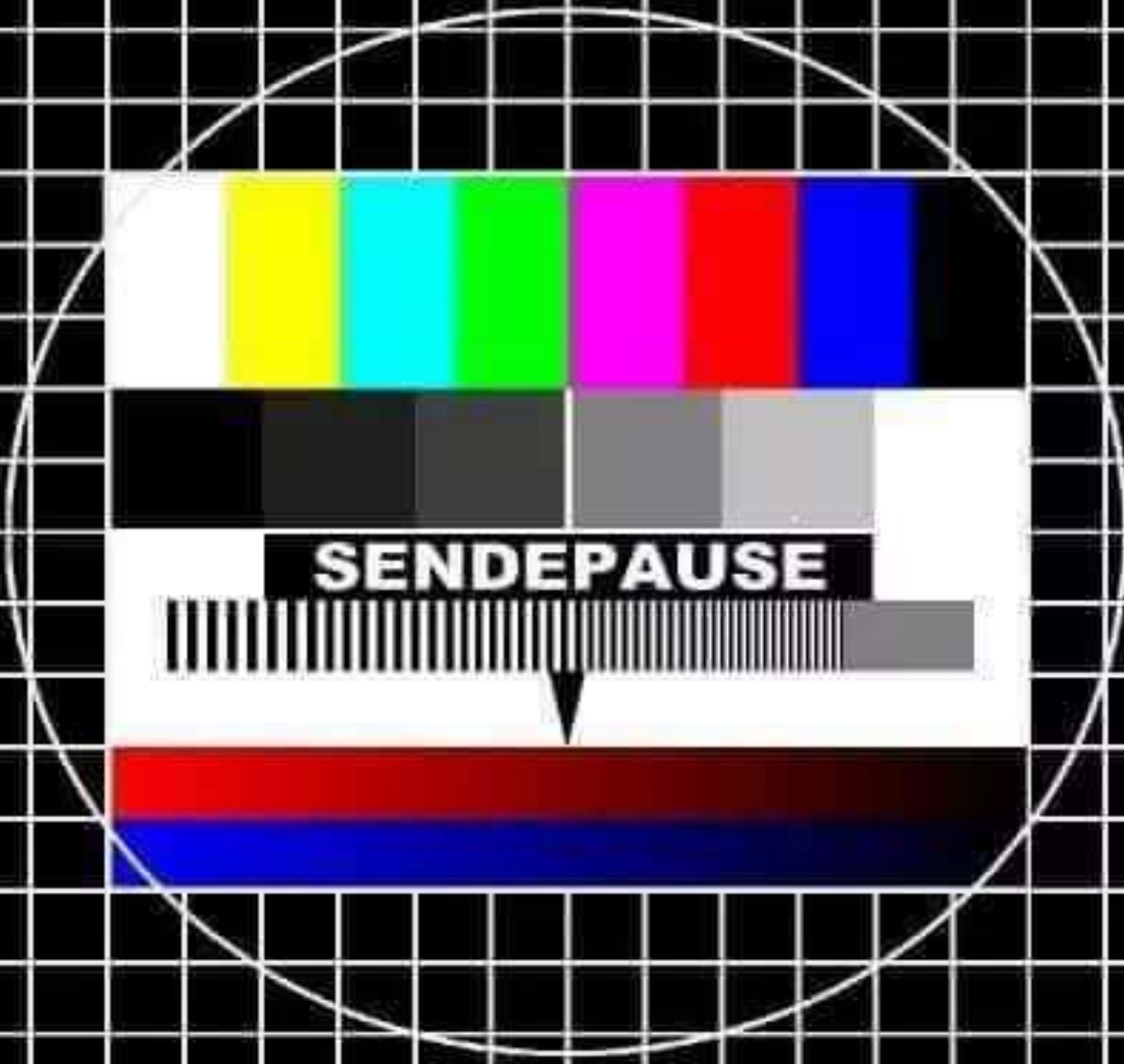




Status Epilepticus – ein Update

Prof. Dr. M. Rauchenzauner, MSc.
Chefarzt & Ärztlicher Direktor
Klinikum Kaufbeuren

„in the status epilepticus, when the convulsive condition is almost continuous, something special takes place which requires an explanation“

Trousseau, 1867

... alter Vortrag ...

Behandlung des SE im Kindesalter

Prinzip

1. rasch wirksame AED – kurze Wirkung
(Benzodiazepine)
- + gleichzeitig
2. Beginn eines AED – lange Wirkung
(Phenobarbital, Valproat, Phenytoin)

Behandlung des SE im Kindesalter

Stufenplan

15 Minuten: Benzo LZP längste HWZ

30 Minuten: Pb <6 Jahre,

VPA >6 Jahre

PHE Gangrän, kardiale NW

60 Minuten: MIDAZOLAM
THIOPENTAL
PROPOFOL

Was gibt es Neues?

Tab. 1 Zeitpunkte T1 und T2 für unterschiedliche klinische Formen des Status epilepticus. (Nach Trinka et al. [134])

Form des SE	T1 Prolongierter Anfall	T2 Risiko bleibender neuronaler Schäden
Generalisiert konvulsiv	5 min	30 min
Fokal, nicht bewusst erlebt	10 min	>60 min
Absence	10–15 min	Unbekannt
SE Status epilepticus		

Was gibt es Neues?

Empfehlung

Jeder epileptische Anfall, der länger als 5 min anhält, definiert einen Status epilepticus und soll akut antiepileptisch behandelt werden (Empfehlungsstärke: stark).

Empfehlung

Zusammenfassend.

- Der refraktäre Status epilepticus soll mit Propofol oder Midazolam oder einer Kombination der beiden oder mit Thiopental in anästhetischen Dosen so rasch als möglich (<48 h nach Symptombeginn) behandelt werden (Empfehlungsstärke: stark).

Empfehlung

Zusammenfassend kann bei Patienten mit SRSE der Einsatz von intravenös appliziertem Ketamin erwogen werden. Die Koadministration einer GABAergen Substanz kann erfolgen, um möglichen neurotoxischen Effekten des NMDA-Rezeptor-Antagonisten entgegenzuwirken (Empfehlungsstärke: offen).

Was gibt es Neues?

Time Line

0-5 min
Stabilization
phase

Interventions for emergency department, in-patient setting, or prehospital setting with trained paramedics

1. Stabilize patient (airway, breathing, circulation, disability - neurologic exam)
2. Time seizure from its onset, monitor vital signs
3. Assess oxygenation, give oxygen via nasal cannula/mask, consider intubation if respiratory assistance needed
4. Initiate ECG monitoring
5. Collect finger stick blood glucose. If glucose < 60 mg/dl then
Adults: 100 mg thiamine IV then 50 ml D50W IV
Children ≥ 2 years: 2 ml/kg D25W IV
Children < 2 years: 4 ml/kg D12.5W
6. Attempt IV access and collect electrolytes, hematology, toxicology screen, (if appropriate) anticonvulsant drug levels

Yes

Does Seizure
continue?

No

5-20 min
Initial therapy
phase

A benzodiazepine is the initial therapy of choice (Level A):

Choose one of the following 3 equivalent first line options with dosing and frequency:

Intramuscular midazolam (10 mg for > 40 kg, 5 mg for 13-40 kg, single dose, Level A) OR

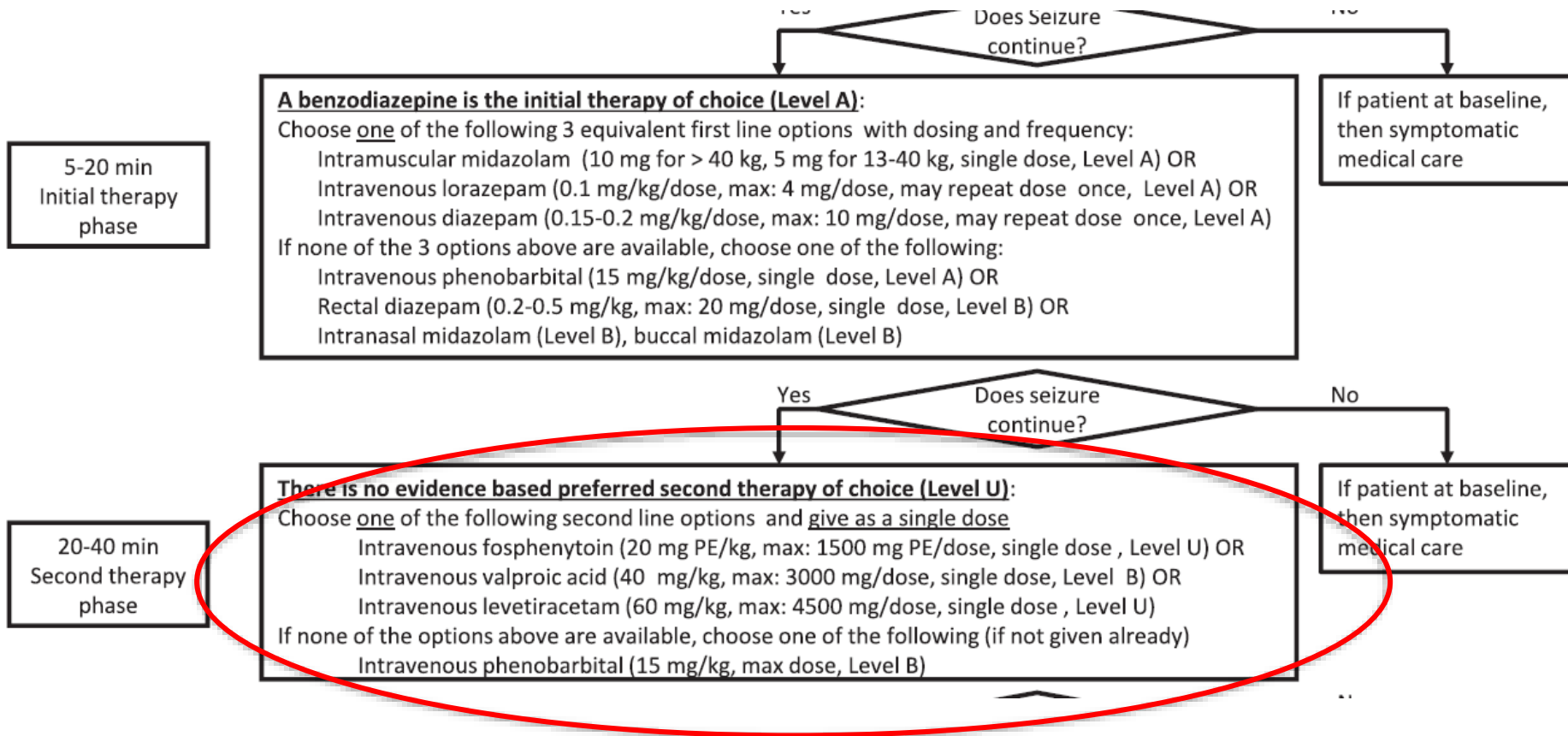
Intravenous lorazepam (0.1 mg/kg/dose, max: 4 mg/dose, may repeat dose once, Level A) OR

Intravenous diazepam (0.15-0.2 mg/kg/dose, max: 10 mg/dose, may repeat dose once, Level A)

If none of the 3 options above are available, choose one of the following:

If patient at baseline,
then symptomatic
medical care

Was gibt es Neues?



Was gibt es Neues?

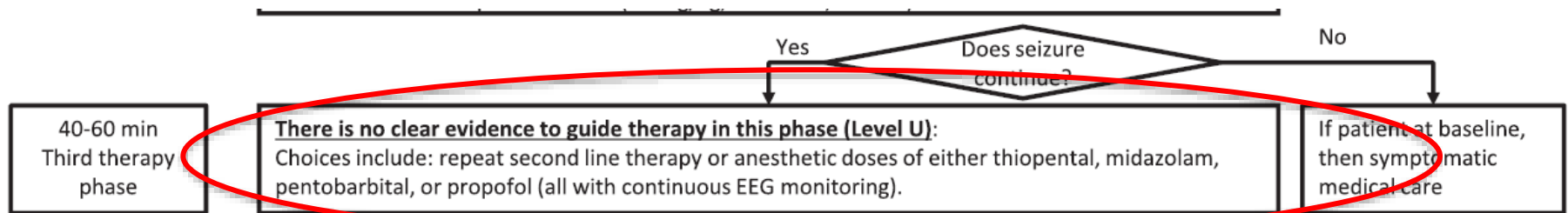


FIGURE 1. Proposed treatment algorithm for status epilepticus.

Disclaimer: This clinical algorithm/guideline is designed to assist clinicians by providing an analytical framework for evaluating and treating patients with status epilepticus. It is not intended to establish a community standard of care, replace a clinician's medical judgment, or establish a protocol for all patients. The clinical conditions contemplated by this algorithm/guideline will not fit or work with all patients. Approaches not covered in this algorithm/guideline may be appropriate.

Stufe 1:

BZD, bspw. Lorazepam 0.1mg/kg, max. 4kg/Bolus

ggf. nach 5min einmalig wiederholen

Alternativ kann selbstverständlich

Clonazepam 0.015mg/kgKG langsam i.v oder

i.v. Diazepam oder aber auch falls keine der Optionen verfügbar ist:

Buccolam oder Diazepam rektal gegeben werden

Stufe 2:

VPA max. 20mg/kgKG oder

LEV 30mg/kgKG i.v.

ggf. nach 10min einmalig wiederholen

Alternativ

Phenobarbital 15-20mg/kg i.v.

ggf. LAC – CAVE: Nebenwirkungen

→ Wenig Daten bei Kindern

Stufe 2-4:

Alternative = enterale Applikation „klassischer“ AEDs

PER:

Antagonist am AMPA-Rezeptor (nicht kompetitiv)

→ Vielversprechende erste Daten, keine Kinderdaten

TPM:

→ Kann als Alternative diskutiert werden

Für *OXC* und *Pregabalin* zu wenig belastbare Daten

Stufe 2-4:

Ketogene Ernährungstherapie:	nicht vergessen
Allopregnanolon:	nicht empfohlen
Hypothermie:	nicht empfohlen
Epilepsiechirurgie:	?
Elektrokonvulsive Therapie:	in Diskussion

Thakur KT et al. 2014, Neurology

Stufe 4:

Hier muss/soll die Anwendung **immunologischer/rheumatologischer** Präparate diskutiert werden, insbesondere im sogenannten NORSE/FIRES (New Onset Refractory Status Epilepticus)

First-line immunological treatment should be started during the first 72h!

Steroids

IVIG

Ketogene Ernährungstherapie

Keine Daten zu CANNABIDIOL!!

Wickström R et al. 2022, Epilepsia

Stufe 4:

Second-line:

Innerhalb von 7 Tagen nach Anfallsbeginn (keine Einschränkung der Wirksamkeit auch bei spätem Einsatz (auch nach Wochen!))

Kein „bestes“ Präparat

Vorschlag Pädiatrie:

1. zB Anakinra (IL-1 Antagonist)
2. Tocilizumab (IL-6 Antagonist)
3. Wenn pathogene Antikörper gefunden werden: Rituximab

Josephine, 2 Jahre

41+1 SSW, Spontangeburt

Verzögerte Adaptation

GG 2640g, KU 31cm, KL 48cm (alle P<3)

Muskuläre Hypotonie

Facies: langes Philtrum, schmale Oberlippe, tiefsitzende Ohren, hohe Stirn

Sono: nahezu fehlende Gyrierung, Balkendysgenese

EEG: einzelne Spike-Wave Komplexe

Genetik: Mikrodeletion 17p13.3

→ Diagnose: Miller-Dieker-Syndrom

Josephine, 2 Jahre

Prämedikation vor 04/2016:

Z.n. LEV 2015 (wirkungslos?, agitiert)

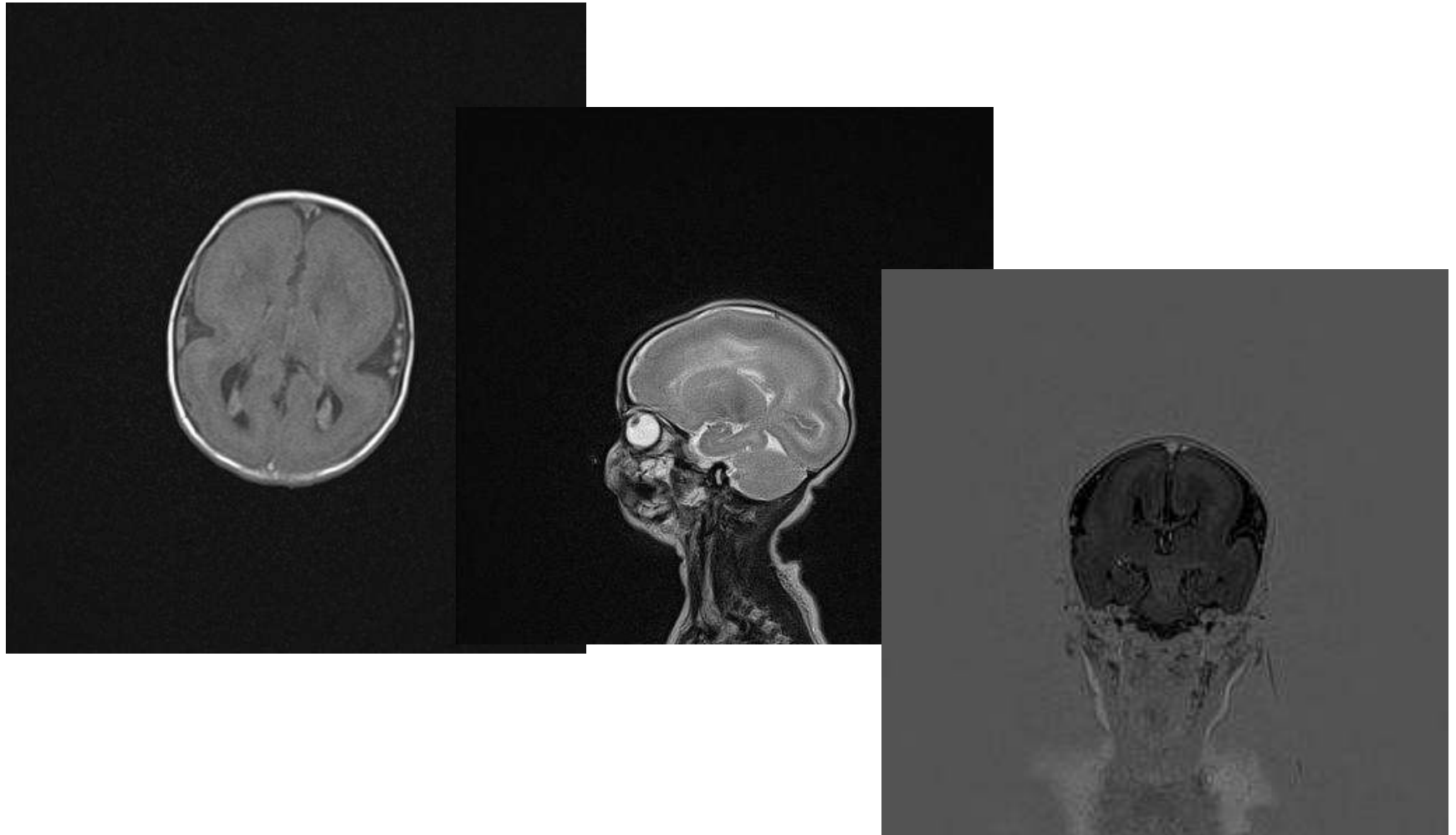
OXC: max. 50mg/kg/Tag (Spiegel 17mg/L (Ref 12-35))

VPA: max. 50mg/kg/Tag (Spiegel 37µg/mL (Ref 50-100))

PB: 3mg/kg/Tag (Spiegel 34.4mg/L (Ref 10-40))

Ketogene Diät 4:1

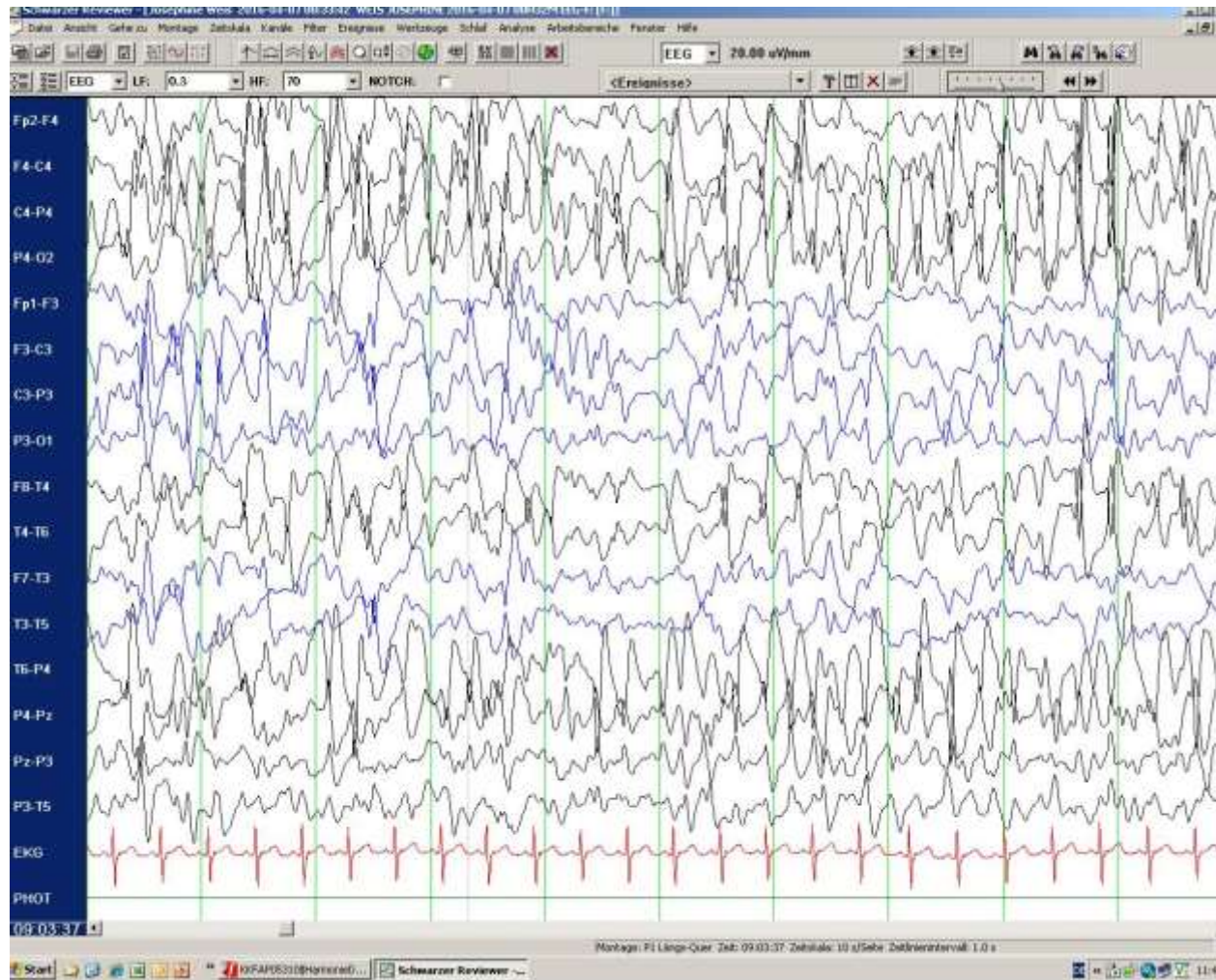
Josephine, 2 Jahre



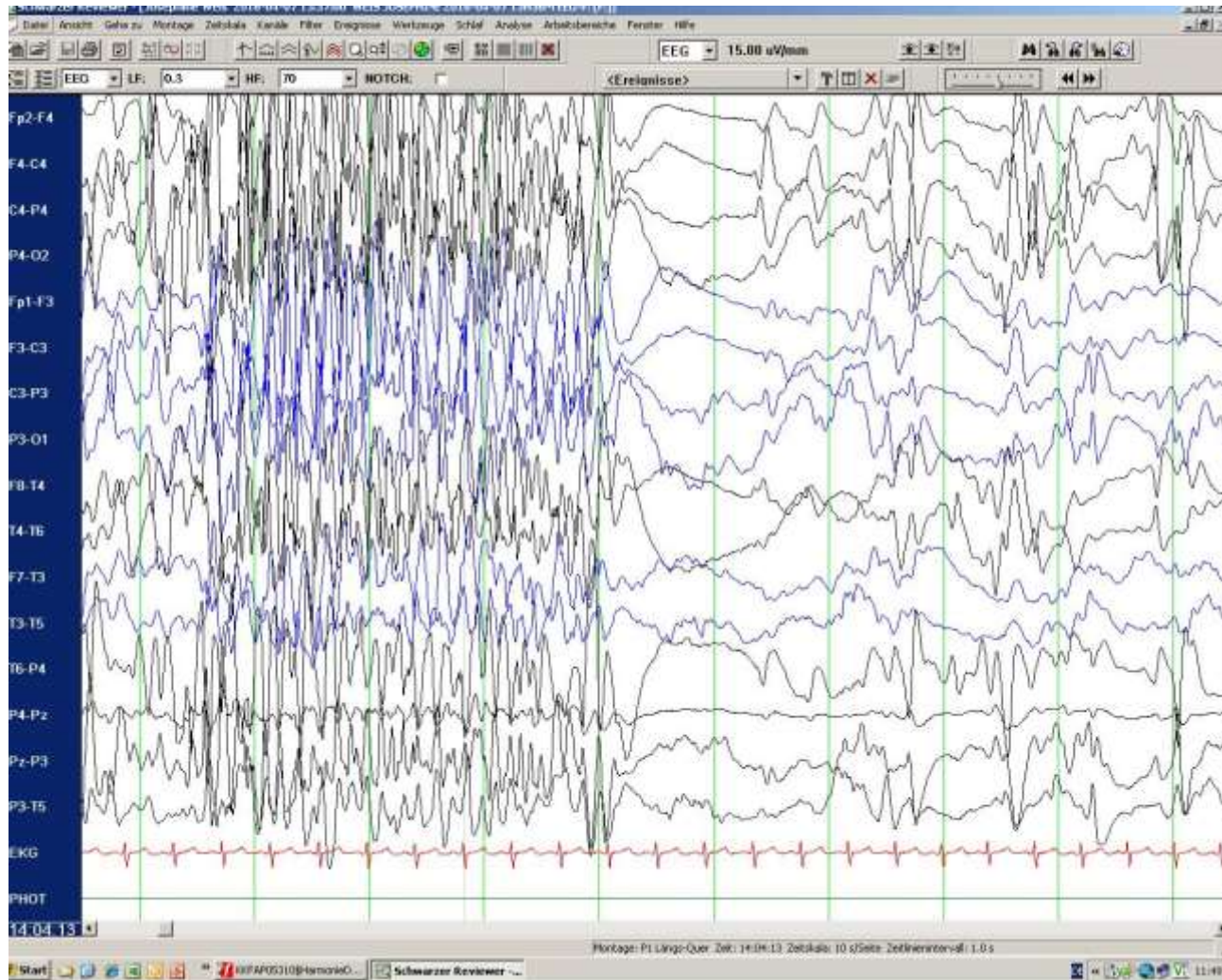
Josephine, 2 Jahre



Josephine, 2 Jahre



Josephine, 2 Jahre

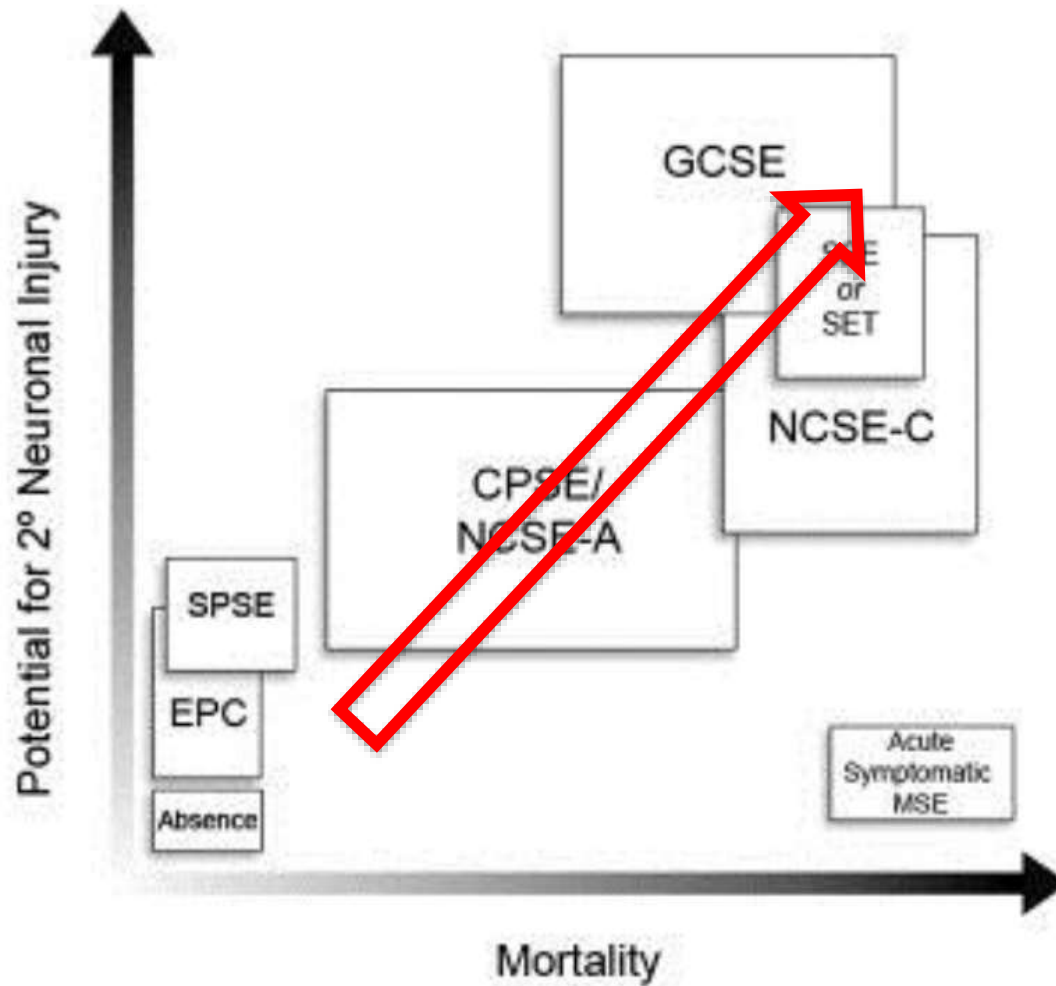


Josephine, 2 Jahre

Therapie ??????

→ Der Reihe nach:

Neuronal Injury



Allgemeines

Inzidenz 18-23/100000 Kinder pro Jahr (*Chin RF et al., Lancet*)

Mit jeder Minute Verzögerung zwischen SE onset und ER arrival →
→ 5% Anstieg des Risikos für SE>60min (*Chin RF et al., Lancet Neurol 2008*)

First and second line = effective in 86% und 15% wenn <15min oder >30min gegeben
(*Lewena S et al., Emerg Med Australas 2006*)

Allgemeines

Mediane Zeit in ER 24 min bis zur Gabe eines 2. AEDs
(*Lewena S et al., Pediatr. Emerg. Care 2009*)

BZD-Gabe unterdosiert in 23% der Kinder mit SE
(*Tobias JD et al., South Med J 2008*)

Nur 40% aller SE zwischen 10-29 Minuten hören ohne Medis spontan auf
(*Capovilla G et al., Epilepsia 2013*)

Einteilung

Table 2. Division of status epilepticus depending on the response to treatment [31, 47–52]

Eigentlich kein Zeitfenster!!!

	Duration	Characteristics
Early SE	6–20 min/6–30 min	First-line therapy: BDZ 1–2 × (If necessary – introduction of second-line therapy: PHT/FPHT/PHB/VPA/LEV)
Established SE	30–60 min	Clinical or electroencephalographic seizure activity Introduction or continuation of second-line therapy
Refractory SE	> 60 min	Persisting seizures despite double-drug therapy (BDZ + additional drug) Necessity to introduce general intravenous anaesthesia (thiopental, pentobarbitone, propofol or midazolam) (alternative to general anaesthesia: VPA, LEV, TPM, LCM, ketamine, hypothermia or ketogenic diet)
Super-refractory SE		Persisting seizures despite 1 cycle of general anaesthesia Presence of burst suppression changes in EEG or > 24 h from introduction of anaesthesia Administration of inhalational anaesthetics: desflurane/isoflurane or neurosurgical intervention

BDZ — benzodiazepine, PHT — phenytoin, FPHT — fosphenytoin, PHB — phenobarbitone, VPA — valproic acid, LEV — levetiracetam

Impending/Early SE

Early SE

First-line therapy (6–20 min/6–30 min)

Lorazepam

0.05–0.1 mg kg⁻¹ i.v. (4–8 mg) for 2–5 min

If no effect observed after 10 min — another 4 mg i.v.

or

Diazepam

20–30 mg in 1–2 doses *p.r.* or i.v. (max 40 mg), 2–5 mg min⁻¹; or *i.m.*

or

Midazolam

0.2 mg kg⁻¹ i.v., *i.m.*, *p.r.*



1. SE Therapie Josephine

Impending/Early SE/BZD

MDZ vs DZP for the treatment of SE in children (*McMullan J, Acad Emerg Med 2010*)

- Meta-analysis 774 subjects, six studies
- **MDZ superior to DZP** by any route (RR 1.52)
- **Non i.v. MDZ as effective as IV DZP**
- **Buccal MDZ superior to rectal DZP in achieving seizure control** (RR 1.54)
- Respiratory complications similar

MDZ vs DZP vs CLZ in SE (*Alvarez V et al., Epilepsia 2015*)

- **CLZ effective alternative to LCP**

Impending/Early SE/BZD

BZD: LZP i.v.; Midazolam i.m. or intranasal; DZP rektal – an i.m. denken!

- Halbe Dosis nachgeben falls persistiert (nach 5 Minuten)
- Kein Vorteil von i.v. LZP über i.v. DZP in SE (*Chamberlain JM et al. , JAMA 2014*)
- LZP weniger lipidlöslich, gilt als überlegen im Anfall (nicht SE)

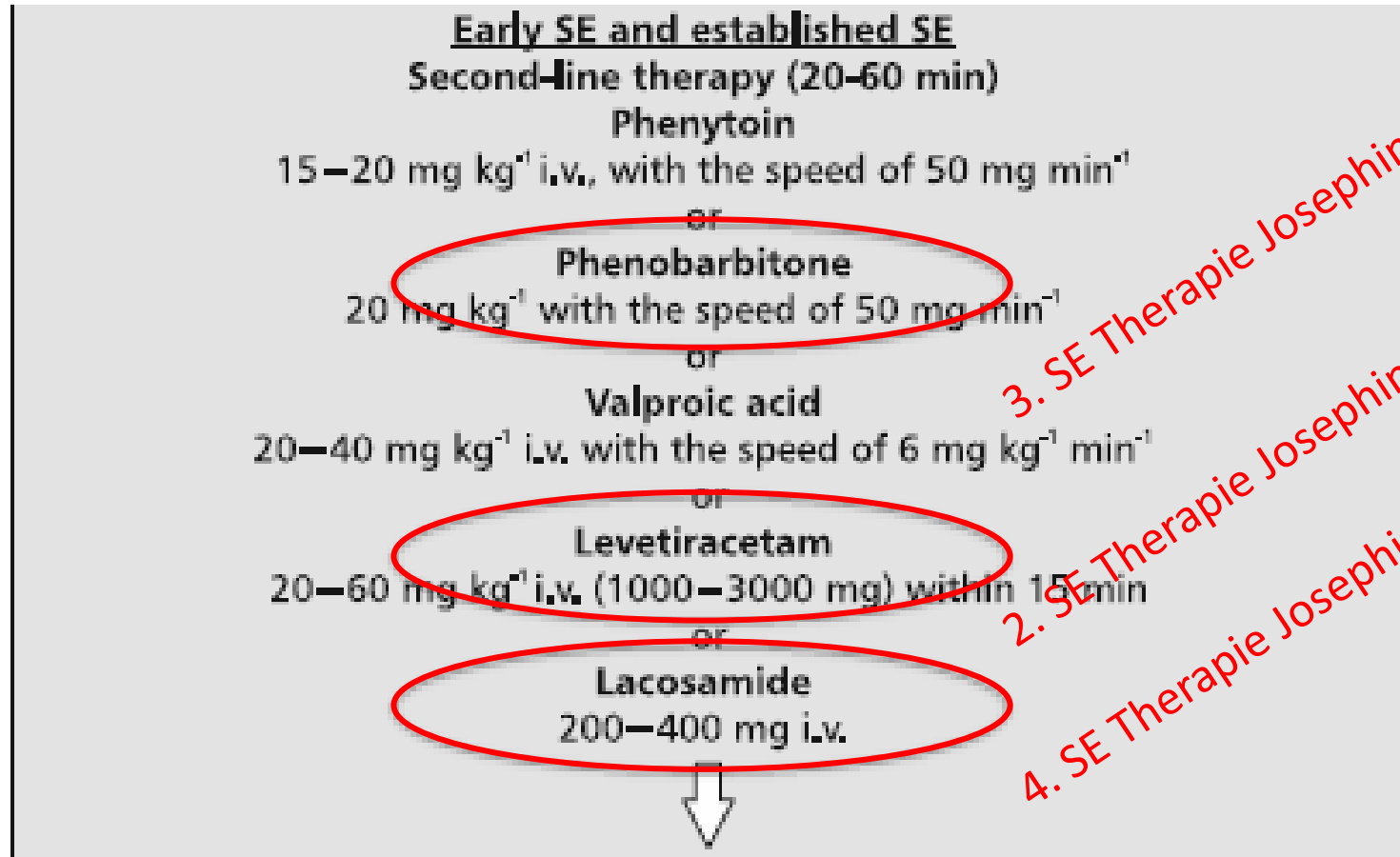
Zusätzliche Empfehlung:

→ auf Grund der kurzen HWZ die Gabe eines „urgent“ in addition
(*Brophy GM; Neurocrit Care 2012*)

- **50% der Kinder haben nach BZD-Gabe persistierenden SE !**

(*Lambrechtsen FA, Epilepsia 2008; Lewena S et al., Ped Emerg Care 2009*)

Established SE



Established SE

PB or PHE:

*Treiman et al., NEJM 1998 : **PB being superior***

VPA:

comparable to PB and PHE with **better safety profile**

(Brigo et al., Eur J Neurol 2012; Brigo et al., Epileptic Disorders 2013)

VPA stopped clinical and bioelectric seizures in 78% of all types of SE
but was **effective in 90% of patients with GCSE**

(Yu et al., Epilepsia 2003)

Efficacy data (meta-analysis) for BDZ-resistant SE:

VPA, LEV, PB is supported, PHT not supported!

(Yasiry et al., Seizure 2014)

Established SE

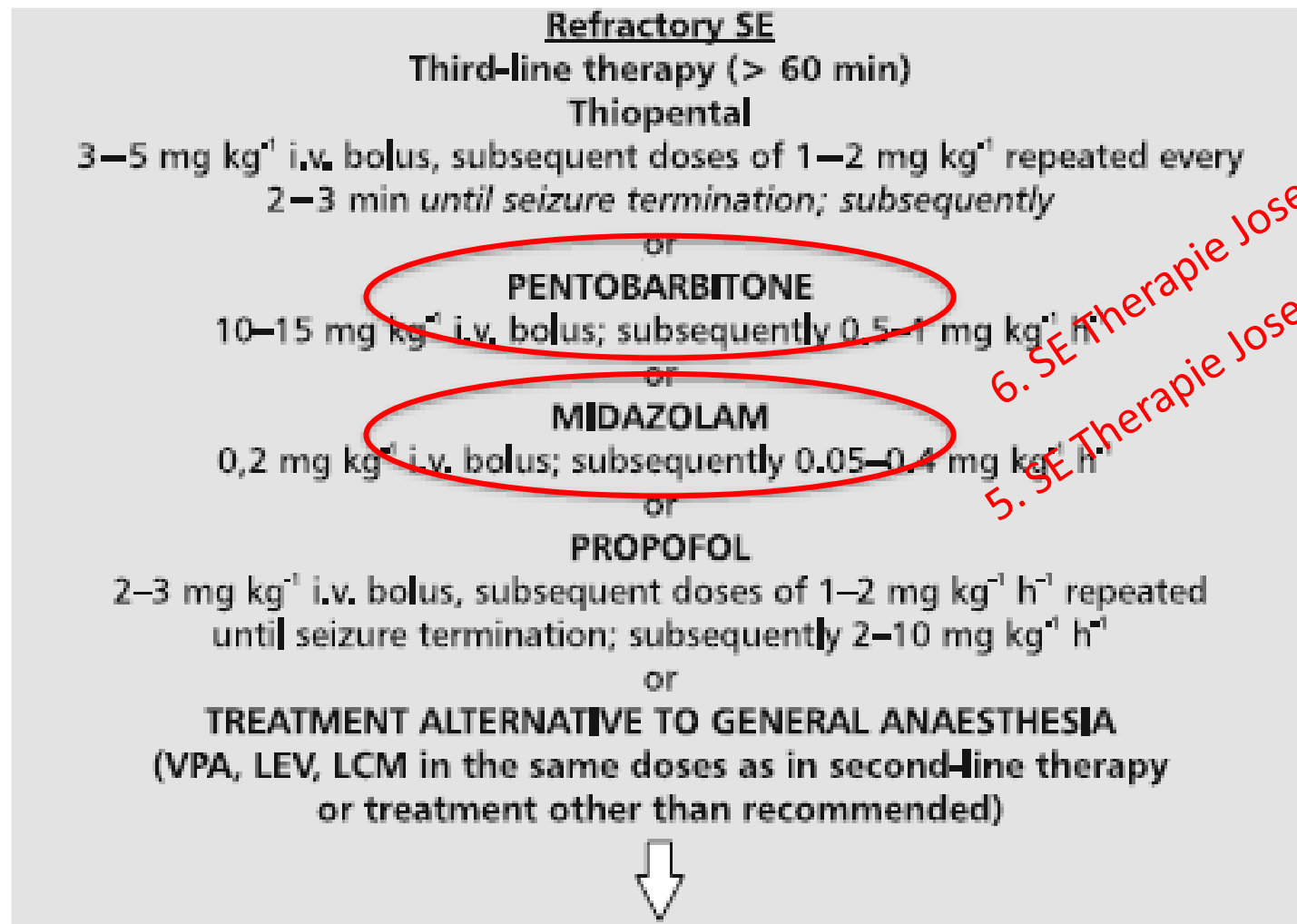
LEVETIRACETAM:

- Good **response and tolerability** (children!)
(Lang N et al., *Seizure* 2015)
- Effective **both in focal and generalized SE**
(Atmaca MM et al., *Epilepsy Res* 2015)
- **Loading dose** of 40-60mg/kg (max 3000) at a rate of 2-5mg/kg/min
(Alford E et al., *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015)

LACOSAMIDE:

- i.v. 4-11mg/kg – good effect in SE, needs confirmation in children
(Arkilo D et al., *Eur J Paediatric Neurology* 2016)

Refractory SE



6. SE Therapie Josephine
5. SE Therapie Josephine

Refractory SE

„Refractory SE“ im Kindesalter:

Mortality 16-77%; mortality 20% in symptomatic cases and 4% in idiopathic
(Gilbert DL et al., *J child Neurol* 1999)

No randomized, controlled trials comparing agents!

(Abend NS, *Pediatr Neurol* 2008; Owens JH, *Semin Pediatr Neurol* 2010;
Wheless, JW., *Semin Pediatr Neurol* 2010)

Refractory SE

Kein LZP beim refraktären SE (keine Daten!)

Keine Daten zur Überlegenheit einer bestimmten Substanz beim RSE

Third-line ggf. auch VPA oder LEV (Meierkord H et al.; Eur J Neurol 2019)

VPA ggf. First line in Myoklonic status oder Absencen Status

Alternativen (auch oral zu verabreichende):

TPM, OXC, Kortison, i.v. Immunglobuline, KD

(Kravljanc R et al., Eur J Paediatr Neurol 2015)

Stiripentol – dran denken! *(Strzelczyk A et al., Acta Neurol Scand 2015)*

Refractory SE

Probleme RSE/SRSE:

- **GABA- Downregulation** (GABA-A) + impaired binding sites → GABA-resistant-state
→ Receptor trafficking, GABA gamma-2 subunit; 20fach in 30 min, BZD-Resistenz!
- **Upregulation of p-glycoprotein transporters** (BBB) nach 20-30min
→ transportieren PHE und PB nach außen
- **NMDR-R upregulation** (calcium-influx, excitotoxicity)

(Deeb J et al., Epilepsia 2012)

(Löscher W, Potschka H, Nature Reviews of Neuroscience 2005)

Super-Refractory SE

Super-refractory SE

Not previously administered third-line therapy

Possible polytherapy with 2 drugs

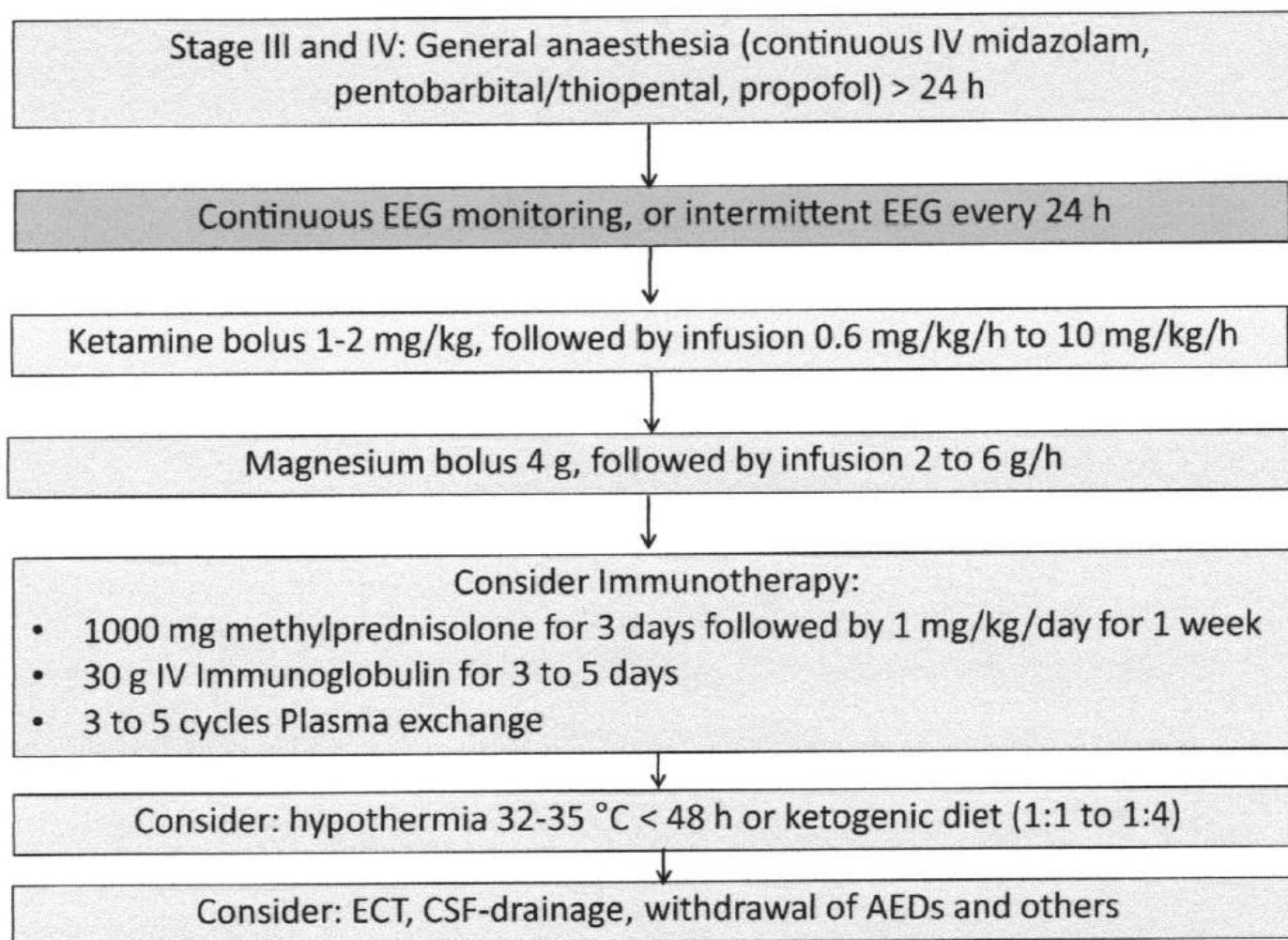
or

Inhalational anaesthetics (desflurane or isoflurane)

or

Neurosurgical intervention

Super-Refractory SE



Outcome

- **Febrile SE or epilepsy related SE 0-2% mortality**
- **Acute symptomatic SE 12-16%**
- 9% neurologische Defizite post-SE (**29% bei <1 jährigen**)
- **30% subsequent seizures** (bis dato keine Epilepsie)
- *SE recurrence 3-67% (Shinnar S, Ann Neurol 1992)*
- **Mortality SE (30days) 16.9%, RSE 70%**
- **Predictors of mortality:** ?, negative: history of epilepsy; positive: Anoxie;

.. und was wurde draus...

Josefine:

- Nach initialer Insuffizienz von PB bis 2mg/kg/h
- Fortgesetzte Gabe mit konsekutivem Durchbrechen des RSE
- 3 Tage stationär - Entlassung



vielen Dank für die Aufmerksamkeit