

STATUSTA YENİ ALGORİTMA

Dr. Murat Özaraç

Celal Bayar Üniv. Tıp Fakültesi Hafza Sultan Hastanesi Acil Tıp AD. Manisa

Kaynaklar

21.04.2016

Convulsive status epilepticus in adults: Treatment and prognosis

UpToDate® Official reprint from UpToDate®
www.uptodate.com ©2016 UpToDate®



Convulsive status epilepticus in adults: Treatment and prognosis

Author

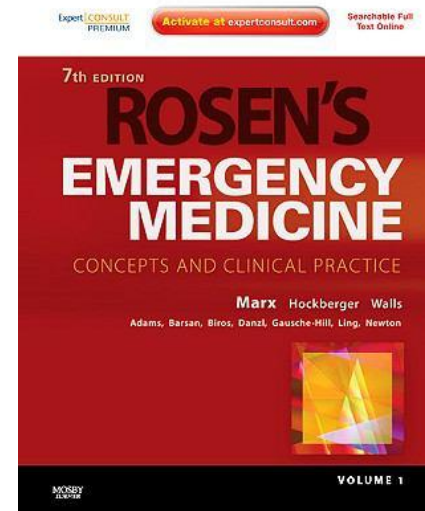
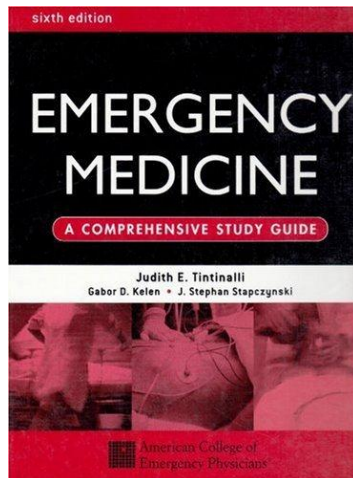
Frank W Drislane, MD

Section Editor

Timothy A Pedley, MD

Deputy Editor

April F Eichler, MD, MPH



Epilepsi

- **Epilepsi gelişimi ilgili farklı teoriler mevcut.**
- Beynin korteks - subkorteksindeki nöronların uyarılabilirliğinde artma
- Anormal elektrik yayılımı
- Tekrarlayan nöbetlerin olduğu klinik tablo.
- Nöbetlerin çoğu 1-2 dakikada sonlanır.

Status Epileptikus

- Hayatı tehdit eder
- Tıbbi - nörolojik acil bir durum
- Hızlı tanı ve tedavi gerektirir.
- Bazı durumlarda tedaviye hemen yanıt alınırken,
- Bazen mortal seyreder.
- **Tedavi; Altta yatan nedene göre farklılık gösterebilir.**
- Müdahale zamanı uzadıkça morbidite ve mortalite artar

Status Epileptikus

- Tanı için "**nöbet aktivitesinin süresi**" kullanılıyordu.
- **Eski tanım: > 30 dakika** süre devam eden epileptik nöbet veya bu süre içinde - iktal olaylar arasında - devam eden nöbetler.

Status Epileptikus Tanım

- Konvülsif Status Epileptikus (KSE) tedavisi aciliyet gerektiriyor
- "30 dakikalık" süreye bağlı tanım klinik pratikte uygun değil

***Status tanımının değişmesinin nedeni:
5-10 dakikadan uzun süren nöbetlerin müdahalesiz
sonlanması pek olası değil !!!***

Yeni Status Tanımı

- **5 dakika üzerinde devam eden nöbet aktivitesi**
- Bilinç düzeyinde tam bir düzelme olmaksızın arka arkaya 2 ve daha fazla nöbet

NÖBET BİRKAÇ DAKİKADAN FAZLA DEVAM EDİYORSA, TEDAVİYE GECİKMEDEN BAŞLANMALI

İLK 15- 20 DAKİKADA HASTA YÖNETİMİ

ACİL YÖNETİM

- - Kısa Nörolojik muayene
- Genel değerlendirme (ABC)
- O₂ uygula, entübasyon ihtiyacını değerlendir ? Mekanik ventilasyon ?
- - IV DY sağla (2 tane), laterale yatırılır, aspirasyon engellenmeli
- - Stick Kan şekeri: Dx uygula
- - Kan örnekleri (Elektrolit, CBC, ilaç düzeyleri,toksikolojik değerlendirme)
- - Kardiyak monitörizasyon, pulseO₂, Sık vital takibi

1. BASAMAK TEDAVİ

- **Acil Tedavi (nöbeti durdurmak için)**
- - **LORAZEPAM** 0.1 mg/kg IV yada 4 mg IV (max 2 mg/dak)
- - Alternatif: **DİAZEPAM** 0.1 - 0.2 mg/kg IV **MİDAZOLAM** 0.1 - 0.2 mg/kg IV
- - Ek benzodiazepin için tedaviye yanıtı gözle (3-5 dak)
- - Eğer IV yol sağlanamadıysa Midazolam 5-10 mg IM
- - **EK IV medikasyon (nöbet tekrarını önlemek için)**
- - **FENİTOİN** 18 - 20 mg/kg IV (50 mg/dak infüzyon)
- - **VALPROİK ASİD** 20-40 mg/kg IV (5 mg/kg/dak inf) yada **LEVATİRASETAM**

METABOLİK PROBLEMLER DÜZELTİLMELİ

2. Basamak Acil Tedavi - EK **FENİTOİN** 5 mg/kg IV

-Entübasyon Mekanik ventilasyon / Kardiyak monitorizasyon, vital takibi

DİRENÇLİ KONVÜLSİF STATUS EPİLEPTİKUS

2. Basamak Tedavi

- - ilk **MİDAZOLAM** 0.2 mg/kg IV (2mg dakika)
- - Nöbet sonlanana dek infüzyona devam 0.1 mg/kg/saat infüzyon
- - Midazolam inf 0.3 mg/kg/saate çıkartılabilir. **Farmakolojik koma oluşturulur**
- - Nöbet sonlandığında 24 saatte azaltarak infüzyon sonlandırılır
- - Eğer nöbet 45-60.dakikada sonlanmazsa;
- - **PROPOFOL** yada **PENTOBARBİTAL**

EEG MONİTORÜ

- - **PROPOFOL** inf (1-2 mg/kg yükleme 5-10 dakikada)
- - Nöbet sonlanana dek infüzyon devam (10-12 mg/kg/ saat infüzyona devam)
- - Nöbet kontrolü sağlandıktan sonra infüzyona 24 saat devam edilir
- - Nöbet 45-60.dakikada sonlanmaz ise;
- - **PENTOBARBİTAL** ile değiştirilir. - Endike ise vazopressor başlanır.

- - **PENTOBARBİTAL** başlangıç dozu: (5 mg/kg IV 10 dakika üzerinde uyg)
- - Nöbet sonlanana dek aynı doz tekrarlanır.
- - 24 saatlik nöbetsiz periyoda dek infüzyona devam: 1-5 mg/kg/saat
- Endike ise vazopressor başlanır.

Antiepileptikler azaltarak kesilirken nöbet tekrarlırsa : TOPİRAMAT

İLAÇ	YÜKLEME DOZU	İNfüZYON	Var.ÖMRÜ	METABOLİZMA
1. BASAMAK				
Lorazepam	0.1 mg/kg at a rate of 2 mg/min	NA	12 hours	Hepatic
Midazolam ^a	0.2 mg/kg, initial dose of 10 mg IM	NA	2–6 hours	Hepatic; active metabolites excreted renally
Diazepam	0.2 mg/kg at a rate of 5 mg/min	NA	20–100 hours	Hepatic
2. BASAMAK				
Phenytoin	20 mg/kg IV at a rate of 50 mg/min ^b ; may rebolus with another 10 mg/kg as needed	100 mg IV given every 6 to 8 hours	10–15 hours	Hepatic
Fosphenytoin	20 mg PE/kg IV at a rate of 150 mg PE/min ^c ; may rebolus with another 10 mg PE/kg as needed	100 mg IV given every 6 to 8 hours	10–15 hours	Hepatic
Valproate ^a	20–40 mg/kg	4–6 mg/kg given every 6 hours	9–16 hours	Hepatic
Levetiracetam ^a	2000–4000 mg	10–15 mg/kg given every 12 hours	7–11 hours	Renal excretion
Lacosamide ^a	200–400 mg	200–300 mg given every 12 hours	13 hours	95% Renal excretion
2. BASAMAK				
Propofol ^a	1–2 mg/kg	2–10 mg/kg/h Risk of infusion syndrome over 5 mg/kg/h for more than 48 hours	Rapid distribution: 2–4 minutes Slower distribution: 30–60 minutes Terminal elimination: 3–12 hours	Hepatic
Midazolam	0.2 mg/kg	0.1–2 mg/kg/h	2–6 hours	Hepatic; active metabolites excreted renally
Pentobarbital	5–10 mg/kg	0.5–5 mg/kg/h	15–50 hours	Hepatic
Ketamine ^a	1.5 mg/kg repeated every 5 minutes up to a dose of 4.5 mg/kg	2–5 mg/kg/h	10 minutes–2.5 hours	Hepatic

Patogeneze

- Aşırı nöronal uyarı
- İnhibitör nöronlarda fonksiyon kaybı
- Nöbeti sonlandırma mekanizmalarında yetersizlik
- Nöbetin devam etmesi ile GABA reseptörlerinde azalma

***Nöbetin uzaması kalıcı etkilere yol açar;
NÖRONAL HASAR VE
NÖRON BAĞLANTILARINDA BOZUKLUK !!!***

Nöron Hasarı Nasıl Gelişir ?

- Başlangıçta aşırı katekolamin salınımı ile
- aritmi, taşikardi
- kan glukoz yüksekliği
- Metabolik asidoz
- Sistemik basınç ve intrakraniyal basınç artışı
- 30. dakika serebral oto-regülasyonun bozulur
- Sistemik kan basıncı düşer

Sonuç:
Beyin kan akımı azalır - Nöron hasarı gelişir !!!

Epidemiyoloji ve Etyoloji

- Yıllık 100.000'de 7 - 41
- **Bimodal dağılım:**
- 60 yaş üzerinde - 1 yaş altı çocuklarda daha sık.
- Epilepsi %10 tekrarlayabiliyor.
- **Nüks için risk faktörleri;**
- Kadın cinsiyet ve ilk ilaca yanıtızsız hastalar.

***Çocuklarda; febril nöbet vakalarının 1/3'den sorumlu
Yetişkinlerde; düşük antiepileptik ilaç düzeyi - ilacın
kesilmesi en sık sebep !!!***

Başvurular

- 3 grupta
- **1. ilk nöbeti KSE tablosunda olanlar (% 35)**
- **2. kronik epileptik olup statusa girenler (% 42)**
 - Kronik epilepside status sıklığı %2-10
- **3. Beyni etkileyen akut bir nörolojik olay** ve buna bağlı (provoke) KSE tablosuna giren hastalar (% 23)

Klinik Sınıflama

- **JKSE'nin karakteristik bulguları;**
 - jeneralize tonik-klonik ekstremite hareketleri,
 - bilinç değişikliği ve
 - postiktal dönemde gelişebilecek FND
-
- Olguların bir kısmında bilinç etkilenmesi hafif,
 - diğer kısmında ince motor hareketin eşlik ettiği veya etmediği ciddi derecede bilinç etkilenmesi vardır

Klinik

- **Nöbet süresi uzadıkça;**
- Tonik – klonik şiddetli hareketler kaybolmaya başlar
- Fasiyal, periorbital yada ekstremitelerde sıçrayıcı zor farkedilebilen hareketler izlenir.

Tanı

- KSE'nin tanısı kolayken, konvulziyonun olmadığı komada olgularda tanı zorlaşmakta (NKSE)
- EEG bu durumlarda çok önemli bir tanı aracı

Nonkonvulziv SE (NKSE)

- **KLİNİK;**
- Mental durum değişikliği, delirium, letarji
- Açıklanamayan stupor
- Ajitasyon, halüsinasyon
- Psikoz, otomatizmalar

Klinik Bulgular

- **NKSE'nin karakteristik klinik bulguları;**
- En az 30 dakika süren bilinç - davranış değişikliği
- EEG'de tipik epileptik patern veya sürekli deşarjlar,
- AEİ ile klinik ve EEG'nin düzelmesidir.

Akut konfüzyonel durum NKSE ile karışabileceğinden tanı için mutlaka EEG yapılmalı!!!

Nonkonvulziv SE (NKSE)

- İleri yaşlarda sık
- Komadaki hastalarda tanı sıklıkla gözden kaçır

Mental durum değişikliği etyolojisi aydınlatılamayan tüm vakalarda ayırıcı tanıda düşünülmeli !!!

Klinik Bulgular

- **NKSE**
- Komadaki yoğun bakım hastalarında NKSE sıklığı %8
- Nöroloji yoğun bakım ünitelerinde %34
- İntraserebral hemorajilerde %18-28

Status Nedenleri

- Birçok olguda var olan yapısal problemin üzerine
- Metabolik, enfeksiyöz veya farmakolojik stresörler biner ve epilepsi gelişir (üremi veya ilaç değişikliği vb)

Status nedenleri

- **Akut yapısal beyin hasarı**
 - (örnek; kafa travması, SAK, serebral anoksi - hipoksi)
- **Enfeksiyon**
 - (ensefalit, menenjit, apse)
- **İnme:** özellikle yaşlı hastalarda, en yaygın olanıdır.
- **Beyin cerrahisi, AV malformasyon ve beyin tümörleri**

62 y erkek, AF öyküsü var, ani başlangıçlı baş ağrısı ile acile başvuruyor, konuşma bozukluğu gelişen hastaya CT çekiliyor.

Solda subdural hematoma mevcut.

Takipte yanıtız hale gelen ve nöbet geçirmeye başlayan hastada hematomun boşaltılması için nörocerrahi uygulanıyor ve nöbet sonlanıyor.

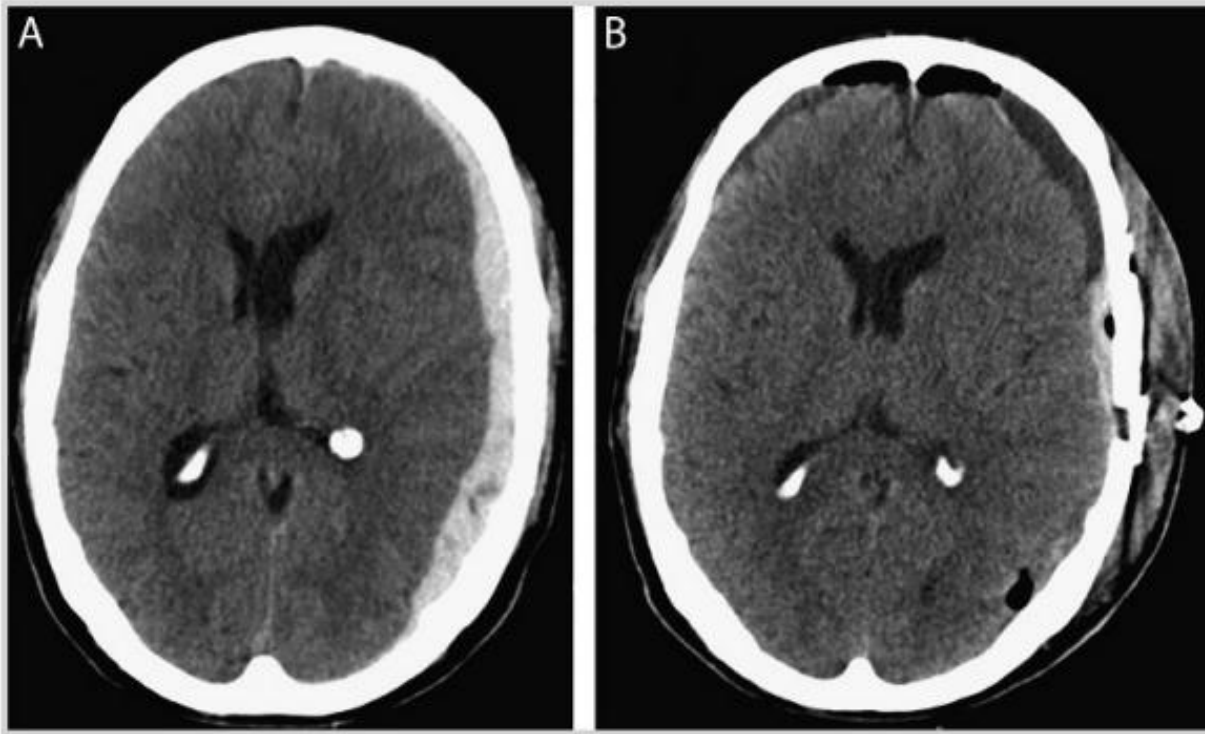


FIGURE 9-1

CT scans of the patient in Case 9-1. A, Initial CT scan shows left hemisphere subdural hematoma. B, Postoperative repeat CT scan shows resolution of the subdural hematoma and lessening of midline shift.

Status nedenleri

- Alkol, barbitüratlar, benzodiazepin kullanımı veya kesilmesi ile ilgili çekilme sendromları.
- **Metabolik anormallikler**
- Örneğin, hipoglisemi, hepatik ensefalopati, üremi, hiponatremi, hiperglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi
- Sepsis

Status nedenleri

- **Nöbet eşiğini düşüren ilaç kullanımı**
- Örneğin; teofilin, penisilin G, sefepim,
- kinolon antibiyotikler, metronidazol,
- izoniazid, trisiklik antidepresanlar, lityum,
- Klozapin, flumazenil, siklosporin, lidokain ? Kullanılması
- Yüksek doz bupivakain ve fenotiyazinler

Yeni tanımlanan nedenler

- **Paraneoplastik, otoimmün ensefalit**
- % 2,5 sıklıkta otoimmün etyoloji
- genellikle tedaviye daha dirençli
- GABA inhibitör reseptörlerinde azalma
- NMDA reseptörlerine bağlanan antikolar
- immünomodülatör tedavi etkili olabiliyor.

Refrakter Status Epileptikus

- Tanımı belirsiz
- Yeterli dozda 2 - 3 AEİ (antiepileptik ilaç) rağmen devam eden KSE
- Süre kriteri belirsiz 30 dakika, 1 saat veya 2 saat.
- Koma indüksiyonuna rağmen KSE haftalar sürebilir
- yetişkinlerde 10-70%.

Refrakter Status Epileptikus

- **Ateşli prodrom + viral ensefalit tipik**
- Şiddetli jeneralize KSE ile karakterizedir.
- Etiyolojisi belirsiz olan hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmeli
- mortalite ve morbidite yüksek

Status ve Nöbetlerde Tanı

- Statusta EEG ve klinik tipiktir
- Kısa süren nöbetlerde ise testler tek başına tanısallık değil.
- **Hastanın öyküsüne uygun ek testler planlanabilir.**
- Kan şekeri
 - Metabolik nöbetlerin en sık nedeni: HİPOGLİSEMİ
- BHCG değerleri görülebilir.
- Örn: Malinite hastalarında kan kalsiyum değerleri
- Kan antiepileptik ilaç düzeyi vb.
- Omuz dislokasyonu yada kafa travmasına yönelik tetkikler

Tanı

- Eğer hastanın semptomları iyi huylu bir nedenle açıklanamıyorsa, ileri değerlendirme gerekir.
- Beyin BT, EEG
- **Etyoloji belirlenemiyorsa**
- Toksikolojik tarama, Madde paneli
- EKG, (24 saatlik ritm takibi) Holter vb.
- MRI, lomber ponksiyon gibi.

Komplikasyon Ve Sonuçlar

- Etyolojide yer alan yapısal sorun, hasta nöbet geçirmese dahi önemli mortalite ve morbidite riski içerir.
- JKSE yetişkinler için **ölüm sıklığı %20.**
- Altta yatan nedene ve serebral anoksiye bağlı mortalite artabilir

Komplikasyon Ve Sonuçlar

- Bir seride, KSE hastalarında ölümlerin %90'ı altta yatan nedene atfedilmiştir.
- **Kronik epilepside** SE'ta mortalite 6 kat artmış risk ile ilişkili
- **Mekanik ventilasyon** gerektiren SE'ta mortalite 3 kat fazla

Komplikasyon Ve Sonuçlar

- **"Etyoloji"**
- Hasta sonuçlarını belirleyen en önemli faktör
 - Altta yatan kronik hastalıklar, ileri yaş,
 - Eşlik eden psikiyatrik bozukluklar,
 - Stabil olmayan vital bulgular ölüm için bağımsız risk faktörleridir.

Komplikasyon Ve Sonuçlar

- **KSE'a bağlı gelişen sistemik bulgular;**
- Aşırı kas aktivitesi ile birlikte ateş yüksekliği
- Hipoksi, hipoventilasyon, Solunum yetmezliği,
- kardiyak aritmiler
- Aspirasyon pnömonisi, nörojenik pulmoner ödem
- Katekolamin salınımına bağlı "Nörojenik kardiyak hasar"

Komplikasyon Ve Sonuçlar

- Sonrasında gelişen NKSE ile bu etki daha da artabilir
- Bazı serilerde, hayatta kalanların yüzde 10 - 50'de nörolojik defisit geliştiğı.

Nöbet süresinin uzaması; uzun vadeli nörolojik morbidite için risk faktörüdür !!!

Komplikasyon Ve Sonuçlar

- **Nöron hasarı:** Uzun dönem artmış nörolojik morbidite ile ilişkili .
- Deneyssel olarak nöbet aktivitesi olan vakalarda nöronal ölüm **30-60 dakika içerisinde** gelişmeye başlıyor.

*Serebral kortekste difüzyon ağırlıklı MRI ile görülebilen
KORTİKAL LAMİNER NEKROZ tipik !!!*

Komplikasyon Ve Sonuçlar

- **Nöropsikolojik Morbidite**
- Çalışmaların çoğu pediatrik ve geriye dönük çalışmalar
- AEİ'ların bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini belirlemek zor.
- **AE ilaçlar;**
 - dozları, serum düzeyleri ve diğer ilaçlar ile etkileşimleri dirençli epilepsisi olan hastalarda bilişsel fonksiyonları değiştirebilir.

Tedavi

- Altta yatan metabolik sorunu düzeltmek KSE sonlandırmada antiepileptiklerden daha etkili
- **DESTEK TEDAVİ**
- **Ateş,**
- **Hipoksi,**
- **Hipotansiyon** gibi nedenler nöbeti alevlendirir ve nöronal hasarı arttırır.

Asidoz, nöbeti sonlandırıcı etki yapabiliyor. Nöron hasarına katkısı yok. Aşırı agresif tedavi önerilmiyor !!!

Farmakolojik Tedavi

- **Benzodiazepinler:**
- IV yol sağlandığında KSE için ilk basamak tedavi
- **Non-benzodiazepin AEİ**
- Nöbet tekrarını önlemek için bir tedaviye eklenir.
- **fenitoin - valproat**
- **IV levetirasetam**
- Öncelikli seçimde kılavuzluk edecek kontrollü çalışmalar yok.

Farmakolojik Tedavi

- **Son yayınlarda KSE tedavisi;**
- 1. basamak tedaviye
 - (diazepam, lorazepam veya midazolam gibi benzodiyazepinler)
- yanıt alınsın veya alınmasın; fenitoin, VPA, LEV yükleme dozunda verilmesi önerilmektedir.

Farmakolojik Tedavi

- **İlk fazda tedaviler 10 - 15 dakika içinde tamamlanır.**
- İlk iki- üç doz benzodiazepine rağmen aktif nöbet geçirenlerde; midazolam yada propofol infüzyona geçilir.
- Eş zamanlı Fenitoin yada valproik asit uygulanması

Farmakolojik Tedavi

- **LORAZEPAM**
- Benzodiazepinler GABA üzerinden etkili.
- 0.1 mg / kg bir IV bir dakikada uygulanır.
- Gerekirse tekrarlanır. Maksimum doz ?
- Yada 4 mg sabit ilk yükleme dozu, nöbet devam ediyorsa 4 mg tekrarla

Farmakolojik Tedavi

- **LORAZEPAM**
- maksimum etki uygulamadan iki dakika sonra başlıyor.
- **klirik avantajı:** nöbetlerin durdurulmasında 4-12 saat etkili olması.

Karşılaştırmalı çalışmalarda ilk basamak ajan olarak öncelikli kullanımı desteklensede; ilaç rejimlerinin biribirine üstünlüğünü gösteren yeterli kanıt yok !!!

A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group.

Treiman DM¹, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND AND METHODS: Although generalized convulsive status epilepticus is a life-threatening emergency, the best initial drug treatment is uncertain. We conducted a five-year randomized, double-blind, multicenter trial of four intravenous regimens: diazepam (0.15 mg per kilogram of body weight) followed by phenytoin (18 mg per kilogram), lorazepam (0.1 mg per kilogram), phenobarbital (15 mg per kilogram), and phenytoin (18 mg per kilogram). Patients were classified as having either overt generalized status epilepticus (defined as easily visible generalized convulsions) or subtle status epilepticus (indicated by coma and ictal discharges on the electroencephalogram, with or without subtle convulsive movements such as rhythmic muscle twitches or tonic eye deviation). Treatment was considered successful when all motor and electroencephalographic seizure activity ceased within 20 minutes after the beginning of the drug infusion and there was no return of seizure activity during the next 40 minutes. Analyses were performed with data on only the 518 patients with verified generalized convulsive status epilepticus as well as with data on all 570 patients who were enrolled.

RESULTS: Three hundred eighty-four patients had a verified diagnosis of overt generalized convulsive status epilepticus. In this group, lorazepam was successful in 64.9 percent of those assigned to receive it, phenobarbital in 58.2 percent, diazepam plus phenytoin in 55.8 percent, and phenytoin in 43.6 percent ($P=0.02$ for the overall comparison among the four groups). Lorazepam was significantly superior to phenytoin in a pairwise comparison ($P=0.002$). Among the 134 patients with a verified diagnosis of subtle generalized convulsive status epilepticus, no significant differences among the treatments were detected (range of success rates, 7.7 to 24.2 percent). In an intention-to-treat analysis, the differences among treatment groups were not significant, either among the patients with overt status epilepticus ($P=0.12$) or among those with subtle status epilepticus ($P=0.91$). There were no differences among the treatments with respect to recurrence during the 12-hour study period, the incidence of adverse reactions, or the outcome at 20 days.

JKSE tedavisinde LORAZEPAM fenitoinden daha etkin olmakla birlikte, fenobarbital yada diazepamdan daha etkin değil !!!

Farmakolojik Tedavi

- **DİAZEPAM**
- Bir çok merkezde ilk ilaç olarak kullanılır
- Yüksek lipid çözünürlüğüne sahip
- Hızla kan-beyin bariyerini geçebilir.
- Etki IV uygulamadan 20 saniye içinde başlar
- Maksimum BOS konsantrasyonuna 3 dakikada ulaşır.
- **0.1 – 0.3 mg/kg IV** uygulandığında son derece etkili

Farmakolojik Tedavi

- **DİAZEPAM**
- IV uygulama ile nöbet %50 - 80 sonlanır.
- Ek antiepileptik uygulanmadığında, 2 saat içerisinde %50 hastada nöbet tekrarlayabilir
- IV yol sağlanamadığında rektal uygulanabilir

Farmakolojik Tedavi

- **MİDAZOLAM**
- Nöbetlerin hızlı sonlandırılmasında çok etkili
- Sıklıkla bir dakika içinde nöbet sonlanır
- **Dezavantajı:** kısa etki sürelili olması, hipotansiyon
- IV yol sağlanamazsa, kas içi, nazal- bukkal uygulanabilir
- Özellikle hastane öncesi IV DY zor olduğu durumlarda yararlı

Hızlı ve yüksek doz boluslar daha etkili olabiliyor ?

Farmakolojik Tedavi

- **FENİTOİN**
- Sodyum kanalları üzerinde etkili
- **18-20 mg / kg** dozda başlanır.
- İnfüzyon hızı 25-50 mg / dakika
- Nöbet devam ediyorsa ek 5 mg/kg uygulanır

Farmakolojik Tedavi

- **FENİTOİN**
- Glukoz içeren sıvılarla verilmez
- Benzodiazepinlerle aynı setten verilmez, presipite olabilir
- Yan etkiler ortaya çıktığında dakika infüzyonu azaltılır
- 2. derecede kalp bloğu ve hipotansiyonda kontrendikedir

Farmakolojik Tedavi

- **FOSFENİTOİN**
- Plazmada yaklaşık 10 dakikada fenitoine dönüşür.
- IV veya IM şeklinde uygulanabilir
- **20 mg/kg IV bolus**
- Fenitoinde görülen flebitis, hipotansiyon daha az görülür.

Farmakolojik Tedavi

- **VALPROİK ASİT**
- Nonbenzodiazepin AEİ olarak bir diğer alternatiftir.
- **20 - 40 mg / kg IV** bolus
- **1-3 mg/kg/saat** infüzyon
- İlk iki – üç doz benzodiazepine rağmen aktif nöbet geçirenlerde; midazolam yada propofol infüzyona geçilir.
 - Fenitoin yada valproik asit uygulanması ile eş zamanlı başlanmalı.

Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review.

Trinka E¹, Höfler J, Zerbs A, Briqo F.

⊕ Author information

Abstract

INTRODUCTION: The effectiveness of valproate (VPA) in the treatment of focal and generalized epilepsies is well established. The drug has a wide spectrum of action, good tolerability, and has been available as an injectable formulation since 1993. Despite the lack of class A evidence, it has been used extensively in various forms of status epilepticus (SE).

AIM: Our aim was to present a systematic review of data from randomized and non-randomized controlled trials to evaluate the efficacy and safety of intravenous VPA for the treatment of SE.

METHODS: Data sources included MEDLINE, back tracing of references in pertinent studies, and contact with the manufacturer of VPA (Sanofi-Aventis).

RESULTS: Overall, the search strategy yielded 433 results (425 MEDLINE, seven congress abstracts, one unpublished study); after excluding duplicate publications and case reports, 30 studies were identified (the earliest was published in 1993, the most recent in 2012); ten were controlled (six randomized controlled trials, four non-randomized controlled studies), and 20 uncontrolled trials (eight prospective observational studies, 12 retrospective case series). The cumulative literature describes the experiences of 860 patients with various forms of SE treated with intravenous VPA. The overall response rate to abrogate SE was 70.9% (601/848; 95% confidence interval [CI] 67.8-73.9). Response rates to intravenous VPA were better in children than in adults and did not differ between the SE types. The most commonly reported effective doses were between 15 and 45 mg/kg in bolus (6 mg/kg/min) followed by 1-3 mg/kg/h infusion. Safety studies of intravenous VPA administration in patients with SE showed a low incidence of adverse events overall (<10%), mainly dizziness, thrombocytopenia, and mild hypotension, which was independent of infusion rates. Of note, good cardiovascular and respiratory tolerability was observed in these studies, even at high doses and fast infusion rates (up to 20 mg/kg/min). Despite multiple morbidities or other anti-epileptic drug (AED) resistance, intravenous VPA was found to be effective in the treatment of SE.

ilk basamakta benzodiazepinlerle uygulanan JKSE tedavisi yetersiz kalırsa, valproik asid etkili bir ek tedavi seçeneğidir !!!

IV Valproate in generalized convulsive status epilepticus: a systematic review.

Brigo F¹, Storti M, Del Felice A, Fiaschi A, Bongioanni LG.

⊕ Author information

Abstract

Aim of this review was to evaluate efficacy and safety of intravenous valproate (IV VPA) in the treatment of generalized convulsive status epilepticus (GCSE) in patients of any age, synthesizing available evidences from randomized controlled trials (RCTs). RCTs on IV VPA administered in patients (no age restriction) for GCSE at any stage were searched in MEDLINE, EMBASE and Cochrane Central Register of Controlled Trials. Studies were selected and data independently extracted. Following outcomes were considered: clinical seizure cessation after drug administration, seizure freedom at 24 h, and adverse effects. Outcomes were assessed using standard methods to calculate risk ratio (RR) with 95% confidence intervals. Five trials met inclusion criteria. Two different comparisons were available (IV VPA versus phenytoin (PHT), IV VPA versus IV Diazepam), but only the former included more than one study with enough information to permit a meta-analysis. Compared with PHT, VPA had statistically lower risk of adverse effects (RR 0.31, 95% CI 0.12-0.85), with no differences in GCSE cessation after drug administration (RR 1.31, 95% CI 0.93-1.84) and in seizure freedom at 24 h (RR 0.96, 95% CI 0.88-1.06). This review suggests that IV VPA has a better tolerability than PHT in treatment of GCSE, without any statistically significant differences in terms of efficacy. More rigorous RCTs of VPA versus an appropriate

GCSE tedavisinde Valproik asid ve fenitoin karşılaştırıldığında etkinlik açısından belirgin bir fark yok. VPA bağlı yan etkiler daha az !!!

Farmakolojik Tedavi

■ **LEVETİRASETAM**

- Yeni kuşak antikonvülzan ilaç
- kalsiyum kanalları, glutamat reseptörlerine etkili
- GABA üzerine etkili
- Epileptik nöbetleri sonlandırabileceği ve nöroprotektif olduğu belirtiliyor.
- oral ve IV preparatları mevcuttur
- IV form çocuklarda kullanılmıyor

Farmakolojik Tedavi

- **Levetirasetam**
- **Avantajı:**
- Proteinlere düşük oranda bağlanıp böbreklerden atılır
- **Refrakter SE**, sıklıkla sistemik problemlerle birlikte
 - pıhtılaşma bozuklukları, **karaciğer yetmezliği** ve hipotansiyon
 - KC'de metabolize olan diğer antikonvülzanlar ile durum dahada komplike hale gelebiliyor.

Farmakolojik Tedavi

■ LEVETİRASETAM

- IV 1000-3000 mg dozunda 2-5 mg/kg/dk hızda verilmeli
- 2. basamak tedavide ilk seçenek VPA veya fenitoin, daha sonra LEV olmalı
- Yada hastanın önceden kullandığı ilaç LEV ise tercih edilebilir

***DİRENÇLİ KSE TEDAVİSİNDE 2. BASAMAK TEDAVİDE;
komaya yol açan ilaçlardan önce 3. bir antiepileptik olarak
denenebilir. Diğer ilaçların (hipotansiyon vb) yan etkisi daha
yüksek !!!***

Farmakolojik Tedavi

■ LEVETİRASETAM

- LEV'nin, SE 2. basamak tedavideki yerini değerlendiren, 334 olguyu içeren çalışmalar (METANALİZ) incelendiğinde nöbeti sonlandırma etkisi %44-94
- Bu oran geriye dönük çalışmalarda daha yüksek

SE için IV levetirasetam 3000 mg dozda, 10 dakika içinde hızlı ve güvenli bir şekilde uygulanabilir.

**VALPROİK ASİD VE FENİTOİNLE KARŞILAŞTIRILDIĞINDA
ETKİNLİK AÇISINDAN BELİRGİN BİR FARK YOK !!!**

Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: a systematic review.

Zelano J¹, Kumlien E.

+ Author information

Abstract

BACKGROUND: The role of new antiepileptic drugs (AED) in the treatment of status epilepticus (SE) is of interest, especially in benzodiazepine-resistant status epilepticus where phenytoin is deemed inappropriate due to allergy or comorbidity. Levetiracetam (LEV) is a new AED with few side effects. It is easy to administer. Reports exist of its use in SE in adults.

AIMS: To clarify the evidence for use of LEV as an alternative stage two AED in treatment of SE by a systematic review of the literature.

METHOD: An online MEDLINE search identified 118 articles. The abstracts were screened for studies written in English, in which (1) at least two adults had been treated, and (2) LEV had been administered intravenously as the first AED, on its own or together with benzodiazepines. Ten studies were included.

RESULTS: Out of the ten studies, seven were retrospective observational, two prospective, and one was a randomized controlled trial.

study

IV levetirasetamın daha etkin olduğu yönündeki çalışmaların çoğu retrospektif ve bias içeriyor. Etkinlik kriterleri standardize edilmeli !!!

Comparison of the effectiveness of four antiepileptic drugs in the treatment of status epilepticus according to four different efficacy criteria.

Redecker J¹, Wittstock M², Benecke R³, Rösche J⁴.

⊕ Author information

Abstract

The preliminary data presented here shall give an impression on how different criteria for the identification of an antiepileptic drug (AED) with a possible or certain treatment effect can have an influence on the results of retrospective case series. We present a data subset from a large retrospective study which, when completed, will cover all treatment episodes of status epilepticus (SE) at the neurological department of the Universitätsmedizin Rostock from January 2010 to June 2013. We compare and contrast the results of four different efficacy criteria for the effectiveness of phenytoin (PHT), valproate (VPA), levetiracetam (LEV), and lacosamide (LCM): criterion 1 = the last AED administered before SE termination; criterion 2 = the last drug introduced into the antiepileptic therapy within 72 h before SE termination and without changes in the comedication; criterion 3 = the last drug introduced into the antiepileptic therapy or increased in dose within 24h before SE termination without changes in the comedication; and criterion 4 = the last drug introduced into the antiepileptic therapy within 72 h before SE termination, even allowing changes in the comedication. Thirty-seven treatment episodes in 32 patients (13 male and 19 female, mean age at first episode: 68 years, range 15-100) could be analyzed. In 31 episodes, at least one AED was administered.

WP

*Daha güvenilir sonuçlar için
Etkinlik kriterleri standardize edilmeli !!!*

Farmakolojik Tedavi

- **Hastane öncesi status epileptikus tedavisi**
- İlk tedavi geciktikçe, ilaca yanıt azalıyor
- İlk 30 dakikada tedavi uygulanırsa yanıt %80
- 2 saat sonrasında tedavi alanlarda yanıt %40

Farmakolojik Tedavi

- **Hastane öncesi status epileptikus tedavisi**
- **Midazolam**
- ilk bir kaç dakika içinde, IM uygulandığında (10 mg) nöbeti %80 sonlandırıyor
- Nazal ve bukkal yoldan, IM yola göre daha hızlı emilir.
- Klonazepam (1 mg IV) diğer bir seçenek

Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis.

Brigo F¹, Nardone R², Tezzon F³, Trinka E⁴.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Prompt treatment of status epilepticus (SE) is associated with better outcomes. Rectal diazepam (DZP) and nonintravenous (non-IV) midazolam (MDZ) are often used in the treatment of early SE instead of intravenous applications. The aim of this review was to determine if nonintravenous MDZ is as effective and safe as intravenous or rectal DZP in terminating early SE seizures in children and adults.

METHODS: We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov, and MEDLINE for randomized controlled trials comparing non-IV MDZ with DZP (by any route) in patients (all ages) with early SE defined either as seizures lasting >5 min or as seizures at arrival in the emergency department. The following outcomes were assessed: clinical seizure cessation within 15 min of drug administration, serious adverse effects, time interval to drug administration, and time from arrival in the emergency department to seizure cessation. Outcomes were assessed using a random-effects Mantel-Haenszel meta-analysis to calculate risk ratio (RR), odds ratio (OR) and mean difference with 95% confidence intervals (95% CIs).

RESULTS: Nineteen studies with 1933 seizures in 1602 patients (some trials included patients with more than one seizure) were included. One thousand five hundred seventy-three patients were younger than 16 years. For seizure cessation, non-IV MDZ was as effective as DZP (any route) (1933 seizures; RR: 1.03; 95% CIs: 0.98 to 1.08). No difference in adverse effects was found between non-IV MDZ and DZP by any route (1933 seizures; RR: 0.87; 95% CIs: 0.50 to 1.50). Time interval between arrival and seizure cessation was significantly shorter with non-IV MDZ by any route than with DZP by any route (338 seizures; mean difference: -3.67 min; 95% CIs: -5.98 to -1.36); a similar result was found for time from arrival to drug administration (348 seizures; mean difference: -3.56 min; 95% CIs: -5.00 to -2.11). A minimal difference was found for time interval from drug administration to clinical seizure cessation, which was shorter for DZP by any route than for non-IV MDZ by any route (812 seizures; mean difference: 0.56 min; 95% CIs: 0.15 to 0.98 min). Not all studies reported information on time intervals. Comparison by each way of administration failed to find a significant difference in terms of clinical seizure cessation and occurrence of adverse effects. The only exception was the comparison between buccal MDZ and rectal DZP, where MDZ was more effective than rectal DZP in terminating SE but only when results were expressed as OR (769 seizures; OR: 1.78; 95% CIs: 1.11 to 2.85; RR: 1.15; 95% CIs: 0.85 to 1.54).

Non – IV Midazolam, IV yada rektal diazepam kadar etkili ve güvenli. Özellikle Bukkal uygulama oldukça etkili !!!

each other were also uncertain. Universally accepted definitions of premonitory, early, established and refractory status epilepticus are required.

Tedavi

- Havayolu önlemleri alınıp, O₂ başlandıktan sonra
- RSI ve entübasyon ihtiyacı değerlendirilir

Tedavi

- **Kas gevşeticiler**
- RSI için kullanılır
- KSE tedavisi için kullanılmaz
- Nöbetlerde motor aktiviteyi ortadan kaldırır
- Devam eden KSE maskeler
- Nörobloker kullanıldığında, **EEG MONİTORİZASYONU** yapılmalı
- RSI'de midazolam, propofol yada tiyopental tercih edilir

Farmakolojik Tedavi

- **PROPOFOL**
- Hızlı, kısa etki sürelili, genel anestezi ajanı
- GABA reseptörlerine bağlanır
- **1-2 mg bolus**
- Ardından **1-2 mg / kg / saat infüzyon** uygulanabilir
 - Maksimum 5 mg / kg / st doza çıkılabilir
- Propofol infüzyonu ile dirençli KSE, %70 sonlanıyor.

Farmakolojik Tedavi

- **PROPOFOL**
- Refrakter KSE'u sonlandırmada etkili
- diğer ilaçlardan daha etkili olduğunu gösteren kanıt yok.
- %50 hastada hipotansiyona yol açabilir
- Çalışmalarda propofole atfedilen ölüm tanımlanmamış.

Farmakolojik Tedavi

- **PENTOBARBITAL**
- İntravenöz anestezi ajanı
- Nöronal uyarılabilirliği GABA üzerinden baskılar
- Hızlı beyin penetrasyonu ile nöbet kontrolü sağlar
- **Yan etkiler;**
- Solunum depresyonu, miyokard depresyonu,
- Hipotansiyon

Farmakolojik Tedavi

- Dirençli KSE tedavisinde kullanılan;
- **PROPOFOL,**
- **MİDAZOLAM VE**
- **PENTOBARBİTAL**
- Uygulamalarda prognoz açısından fark yok.

Diğer Tedaviler

- **KETAMİN**
- N-metil-D-aspartat glutamat reseptör antagonisti
- Hayvan modellerinde;
- erken dönemde etkinliğinin olmadığı gösterilmiş
- (ilk 15 dakika) ?
- Refrakter KSE'un geç döneminde etkili olabilir.
- Kafa içi hasarda KİB arttırıyor ? Azaltıyor?
- Serebral perfüzyonu arttırıyor olabilir ?
- Optimal doz net değil.

Diğer Tedaviler

- **TOPIRAMAT**
- Sodyum - kalsiyum kanalları ve GABA üzerinden etkili
- Erken dönem etkinliği yok.
- **Farmakolojik koma sonrası uyanma aşamasındaki nöbetlerde etkili olabilir**
- Doz: 300-1600 mg/gün
- Titre edilerek 3-6 günlük tedavi yada 1 günlük yükleme yapılabilir.

Diğer Tedaviler

- **PIRIDOKSİN**
- INH: Tbc profilaksi ve tedavisinde kullanılır
- GABA üretimini engeller ve epileptik nöbete neden olur
- metabolik asidoz, ve koma gelişebilir
- intravenöz piridoksin uygulanması ile nöbet sıklıkla sonlanır
- **B6 vitamini: 100 mg / 1-5 doz**

Diğer Tedaviler

- **Kortikosteroidler, Adrenokortikotropik Hormon Ve Plazmaferez**
- Otoimmün nedenlere bağlı ensefalit veya vaskülitlerde etkili olabilir.
- Dirençli KSE'larda
- İmmünomodülatör tedavilerin başarılı olabileceğini bildiren bir kaç vaka mevcuttur.

Diğer Tedaviler

- **HİPOTERMİ**
- Hayvan çalışmalarında nöroprotektif etkileri gösterilmiş
- KSE için kullanılabileceği ile ilgili bir kaç vaka bildirilmiş
- yeterli veri yok

Diğer Tedaviler

- **ELEKTROKONVÜLSİF TERAPİ**
- GABA üzerinden etkili olabiliyor.
- Özellikle günler, haftalar süren KSE vakalarına etkili olduğu yönünde vaka sunumları
- Elektrokonvülsif terapi kendisi nöbet ve NKSE neden olabilir.
- Sürekli EEG monitorizasyonu gerekli.

Gebelikte KSE

- KSE tedavisinde kullanılabilecek antiepileptik seçimi hakkında yeterli bilgi yoktur.
- Tedavi gebe olmayanlardaki gibi.
- **Lorazepam** (diazepam yada midazolam) 1. basamak,
- **Fosfofenitoin** öneriliyor
- **Magnezyum sülfat**; Nöbet ve eklampsi durumunda AEİ'lara üstünken, sonradan AEİ eklemek gerekebilir.

Nöbetlerin Sonuçları

- KSE bağlı yüksek morbidite ve mortalite izleniyor
- Doğrudan KSE bağlı mortalite belirsiz
- **MORTALİTEYİ ARTTIRAN:**
- Altta yatan nöbete yol açan faktör ?
- Nöbet kaynaklı hasar ?
- İlaç tedavilerinin yan etkileri ?
- NKSE ilk 30 dakikada tanı alır - tedavi edilirse mortalite %30 ?
- Tanı gecikirse mortalite %70 ?

Nöbetlerin Sonuçları

- **Bununla birlikte, Erken tedavi veya önlenen KSE ile sonuçlar düzeliyor mu ?**
- Belirsiz
- Aşırı agresif tedavi yarardan çok zarara yol açarak nöron hasarını arttırabiliyor.
- Tedavi kombinasyonları ciddi hipotansiyona neden olarak ikincil beyin hasarını arttırabilir.

ÖNERİLER

- KSE tanısı halen belirsiz,
- Heterojen bir terim
- Konvulsif, nonkonvülsif ve subklinik form net ayırımı yapılamıyor
- Süre açısından kriterlerde farklılıklar var
- Tedavi etkinliğini tanımlamada yetersizlikler var.
- **ETKİNLİK HEDEFİ: ?**
 - Nöbetin sonlanması ? EEG'de burst supresyon ?

ÖNERİLER

- Gözlemsel çalışmalarda kafa karıştırıcı çok fazla faktör var.
- Vaka az,
- Tedavi protokolleri farklı, standart bilgi toplanmasının engelliyor.
- Güvenli veriler için çok merkezli çalışmalar yapılmalı



Teşekkürler