

Door: Peter van Vliet (p.van.vliet@haaglandenmc.nl), Neurologie, Intensive Care, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag.

Behandeling van een (super-refractaire) status epilepticus

Status epilepticus is een levensbedreigende aandoening die snelle behandeling vereist om de epileptische activiteit zo snel mogelijk te onderdrukken. Hier wordt een casus van een patiënt beschreven bij wie een langdurige behandeling van een super-refractaire status epilepticus heeft plaatsgevonden. De verschillende behandelstappen van een status epilepticus worden besproken, evenals de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het voortduren van een status epilepticus.

Status epilepticus (SE) is een aandoening die snelle behandeling vereist om te voorkomen dat voortdurende epileptische activiteit resulteert in het ontstaan van een refractaire of zelfs super-refractaire status epilepticus (RSE/SRSE), welke gepaard gaan met een hoge mortaliteit. Met een jaarlijkse incidentie van 10-41 patiënten per 100.000 mensen is SE een relatief frequent voorkomende aandoening (Betjemann & Lowenstein, 2015). Een SE wordt als refractair beschouwd wanneer deze persisteert ondanks adequate eerstelijns- en tweedelijnsbehandeling (Rai & Drislane, 2018). Een SRSE wordt gedefinieerd als een SE die voortduurt na 24 uur of meer na de start van behandeling met anesthetica. Ongeveer 25% van de patiënten met een SE raakt in een RSE (Novy et al., 2010) en ongeveer één op de vijf patiënten met een RSE raakt in een SRSE (Kantanen et al., 2015). De mortaliteit van SE bij volwassenen is gemiddeld 20%, maar bij kinderen evident lager met een mortaliteit van 2,6% bij kinderen jonger dan tien jaar. De belangrijkste determinant van mortaliteit bij een SE is de onderliggende oorzaak, waarbij vooral acute symptomatische oorzaken van een convulsieve SE, zoals een beroerte of trauma, gepaard gaan met een hogere mortaliteit dan chronische oorzaken (DeLorenzo et al., 1995).

Casus

Een 36-jarige man met een blanco voorgeschiedenis wordt gezien op de spoedeisende hulp (SEH) vanwege gehoorverlies beiderzijds sinds een dag en trekkingen in de linker gelaatshelft sinds enkele uren. Er is sprake van koorts en moeheid sinds een week. Bij algemeen lichamenlijk onderzoek worden geen afwijkingen gevonden, behoudens een tachycardie (116/min) en koorts (38,8 °C). Bij neurologisch onderzoek wordt een verminderd gehoor beiderzijds vastgesteld en episoden met ritmische trekkingen van de linker gelaatshelft, met daarbij wisselend ook enkele trekkingen

van de linker arm. Aanvullend onderzoek toont geen afwijkingen bij oriënterend laboratoriumonderzoek. Een thoraxfoto en CT-cerebrum (met contrast) tonen eveneens geen afwijkingen. Er wordt een lumbaalpunctie verricht, waarbij in de liquor een leukocytengetal van $13.0 \times 10^6/L$ wordt gevonden (normaalwaarde: $0 - 5 \times 10^6/L$) met een normaal eiwit en glucose. Gedurende het verblijf op de SEH krijgt de patiënt een gegeneraliseerd tonisch clonisch insult, waarop intraveneus (i.v.) midazolam gegeven wordt. Vanwege aanhoudende insulten wordt i.v. midazolam herhaald en wordt opgeladen met i.v. levetiracetam. Er wordt eveneens gestart met ceftriaxon, amoxicilline en aciclovir vanwege de milde pleiocytose. De patiënt wordt opgenomen op de intensive care (IC) vanwege aanhoudende insulten en wordt aldaar geïntubeerd en behandeld met propofol onder EEG-bewaking, waarbij gestreefd wordt naar een burst-suppressie patroon. Daarnaast wordt valproïnezuur gegeven en wordt de dosis midazolam verhoogd om een burst-suppressie patroon te kunnen bereiken.

Vanwege de onduidelijke oorzaak van de nieuw ontstane epilepsie wordt uitgebreid diagnostisch onderzoek ingezet. MRI-cerebrum toont geen structurele afwijkingen en microbiologisch onderzoek van liquor en serum toont geen aanwijzingen voor een infectieuze oorzaak. Ook onderzoek naar intoxicaties, systeemziekten, metabole- en genetische aandoeningen tonen geen afwijkingen. Daarnaast is onderzoek naar paraneoplastische/anti-neuronale antistoffen bij herhaling negatief.

Ondanks een periode van 48 uur met een burst-suppressie patroon door behandeling met propofol en midazolam keert de SE terug na afbouwen van de anesthetica. Onder de werkdiagnose 'antistof negatieve auto-immun encephalitis' wordt gestart met i.v. immunoglobulinen en methylprednisolon. Daarnaast wordt de behandeling van

de SE voortgezet met propofol, midazolam, ketamine en thiopental in wisselende samenstellingen. Ook worden diverse anti-epileptica gediscussieerd en gestart, waaronder levetiracetam, valproïnezuur, fenytoïne, lacosamide en topiramaat. Na vier weken behandeling wordt tweedelijns immunotherapie met rituximab en cyclofosfamide gestart en wordt tevens gestart met een ketogeen dieet. De SE persisteert totdat na tien weken behandeling met hoog gedoseerd fenobarbital, controle van de aanvallen optreedt. Na vijf maanden IC behandeling vindt ontslag naar de verpleegafdeling plaats en twee maanden later wordt de patiënt overgeplaatst naar een revalidatiecentrum, waar hij zelfstandig kan lopen en geen focale neurologische afwijkingen vertoont.

Behandeling van een Status Epilepticus

In 2015 is door de 'ILAE (International League Against Epilepsy) task force on classification of status epilepticus' een nieuwe definitie opgesteld voor SE (Trinka et al., 2015). Het doel van deze nieuwe definitie was om eenduidigheid te krijgen in de definitie en ook een algemene toepasbaarheid op de diverse vormen van SE. SE wordt gedefinieerd als: 'een toestand als gevolg van dan wel het falen van mechanismen verantwoordelijk voor het termineren van een epileptische aanval, ofwel de initiatie van mechanismen die leiden tot abnormaal langdurige epileptische aanvallen (na tijdstip t_1). Het is een toestand die langdurige consequenties (na tijdstip t_2) kan hebben, waaronder neuronale celdood, neuronale schade en veranderingen van neuronale netwerken'. De definitie is relatief lang en niet direct eenvoudig te begrijpen, maar biedt met de twee operationele tijdsdimensies (t_1 en t_2) de mogelijkheid om alle vormen van SE te omvatten. Tijdstip t_1 geeft het moment aan waarop behandeling gestart moet worden en tijdstip t_2 geeft het moment aan waarop lange termijn consequenties kunnen optreden. Voor een gegeneraliseerde convulsieve SE geldt voor tijdstip t_1 5 minuten en voor tijdstip t_2 30 minuten.

De behandeling van SE bestaat enerzijds uit de directe behandeling van de epileptische activiteit en anderzijds uit de behandeling van een eventuele onderliggende oorzaak. De directe behandeling van een SE bestaat uit een eerstelijns- en een tweedelijnsbehandeling, die bestaat uit respectievelijk een benzodiazepine en een anti-epilepticum. Wanneer de SE ondanks die behandeling voortduurt is de volgende stap in de behandeling toedienen van een anestheticum. In die fase is sprake van een RSE.

Voor de effectiviteit van een benzodiazepine als eerstelijnsbehandeling bestaat redelijk wat bewijs uit gerandomiseerde gecontroleerde studies. In een studie uit 2001, waarin i.v. lorazepam, i.v. diazepam en placebo met elkaar werden vergeleken, bleek behandeling met een benzodiazepine effectiever dan behandeling met placebo, waarbij

lorazepam mogelijk effectiever was dan diazepam (Alldredge et al., 2001). In een vergelijkende studie tussen i.v. lorazepam en i.m. midazolam, toegediend door ambulance verpleegkundigen, bleek i.m. midazolam effectiever te zijn (Silbergleit et al., 2012). Dit verschil in effectiviteit bleek vooral te verklaren door de tijd die nodig was om een i.v. toegang te krijgen en niet per se door een grotere effectiviteit van midazolam. Ook andere toedieningsvormen van benzodiazepinen zijn onderzocht, waaronder buccale, rectale en intranasale (i.n.) toediening (Lahat et al., 2000; Scott et al., 1999). Deze middelen lijken allemaal een min of meer vergelijkbare effectiviteit te hebben, waarbij vooral praktische overwegingen de keuze voor een middel zullen bepalen. Concluderend kan gesteld worden dat eerstelijnsbehandeling van een SE met een benzodiazepine dient te zijn. Wanneer nog geen i.v. toegang beschikbaar is dient behandeling niet uitgesteld te worden tot het verkrijgen van een i.v. toegang, maar is i.m., i.n., of buccale toediening van midazolam eerste keus. In geval wel een i.v. toegang beschikbaar is hebben midazolam en lorazepam de voorkeur als behandeling.

Na de initiële behandeling met benzodiazepinen dient een volgende stap gezet te worden indien de SE voortduurt. Deze tweedelijnsbehandeling bestaat uit i.v. toediening van een anti-epilepticum, waarbij doorgaans de keuze wordt gemaakt uit de anti-epileptica fenytoïne, levetiracetam en valproaat. Tot 2019 was niet goed onderzocht welk middel effectiever was, maar in 2019 werden drie gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd waarin deze tweedelijnsbehandeling onderzocht werd. De ConSEPT en EcLiPSE studie onderzochten beiden de effectiviteit van fenytoïne ten opzichte van levetiracetam in een populatie kinderen (Dalziel et al., 2019; Lyttle et al., 2019). In de ESETT studie, verricht in een populatie bestaande uit kinderen en volwassenen, werden fosfenytoïne (een prodrug van fenytoïne), levetiracetam en valproaat onderzocht als tweedelijnsbehandeling (Kapur et al., 2019). Uit alle drie de studies bleek dat geen van de onderzochte anti-epileptica superieur was.

Super-Refractaire Status Epilepticus

Wanneer een SE voortduurt ondanks eerste- en tweedelijnsbehandeling is sprake van een RSE. Het is essentieel om de behandeling te intensiveren op dit punt, omdat de kans op neuronale schade en ook farmaco-resistentie steeds groter wordt bij een voortdurende SE. In deze fase bestaat de behandeling uit i.v. anesthetica, waarbij doorgaans gekozen wordt voor midazolam, propofol, of een barbituraat zoals thiopental of pentobarbital (Betjemann & Lowenstein, 2015). Vanwege het diep sederende effect van deze middelen is opname op een IC met intubatie en beademing vrijwel altijd noodzakelijk. Studies naar de effectiviteit van de

diverse anesthetica bij de behandeling van RSE zijn nauwelijks verricht. Een enkele gerandomiseerde studie die verricht is, waarin behandeling met propofol en barbituraten werd vergeleken, slaagde er uiteindelijk in slechts 23 patiënten te includeren (Rossetti et al., 2011). Conclusies konden derhalve niet getrokken worden uit dit onderzoek, behalve dat barbituraten leiden tot een langere beademingsduur. Vanwege het risico op ernstige bijwerkingen en de zeer lange halfwaardetijd worden barbituraten niet als eerste keuze anestheticum beschouwd en worden pas ingezet wanneer behandeling met midazolam en propofol faalt. Er is geen duidelijke voorkeur voor propofol danwel midazolam.

Indien een SE blijft bestaan, ondanks behandeling gedurende 24 uur met een anestheticum is sprake van een SRSE. Vanwege het ontbreken van gecontroleerde, gerandomiseerde studies is de behandeling van een SRSE gebaseerd op klinische ervaringen en expertise. Een mooi overzicht van de bestaande behandelingen voor een SRSE is een review uit 2011 (Shorvon & Ferlisi, 2011). De behandeling van een SRSE bestaat in ieder geval uit de voortzetting van behandeling met anti-epileptica, waarbij het niet zinvol lijkt om meer dan drie verschillende anti-epileptica als onderhoudsbehandeling tegelijk te geven. Behandeling met ketamine bij een SRSE lijkt een zinvol alternatief te zijn naast de anesthetica propofol en midazolam. Een belangrijk argument hiervoor is dat ketamine een NMDA antagonist is, in tegenstelling tot de GABA-erge werking van propofol en midazolam. Gezien de internalisatie van GABA receptoren en externalisatie van NMDA receptoren die optreedt bij een voortdurende SE kan er meerwaarde zijn van de behandeling met ketamine. Ketamine dient in combinatie met een GABA-erg anestheticum gegeven te worden, onder andere om mogelijke neurotoxische effecten van NMDA-receptor blokkade tegen te gaan. Ketamine lijkt een relatief effectieve behandeling van SRSE te zijn, met weinig ernstige bijwerkingen (Gaspard et al., 2013).

Voor patiënten met een RSE of SRSE hebben een hoge mortaliteit, die op kan lopen tot 40% (Kantanen et al., 2015). Ook de morbiditeit is hoog, waarbij de kans op een slechte uitkomst na één jaar op kan lopen tot 80% (Lai et al., 2015). Hoewel deze getallen zeer ernstig zijn is het belangrijk te beseffen dat een goede uitkomst na een langdurige SRSE ook mogelijk is. Vooral patiënten met een behandelbare onderliggende oorzaak van de SRSE, zoals een auto-immuun encefalitis, kunnen na maanden in coma toch terugkeren naar het functioneringsniveau van voor de SRSE. Het is daarom belangrijk om de behandeling van een SRSE niet te staken puur op basis van het voortduren van epileptische activiteit.

Conclusie

De behandeling van een status epilepticus bestaat uit eerstelijns behandeling met een benzodiazepine en tweedelijns behandeling met een anti-epilepticum. In tegenstelling tot de wetenschappelijke onderbouwing die bestaat voor deze behandelingen is de behandeling van een (S)RSE gebaseerd op *expert opinion*. Ondanks een hoge mortaliteit is een goede uitkomst na een langdurige SRSE mogelijk en behandeling dient dan ook gecontinueerd te worden, mits de onderliggende oorzaak geen aanleiding geeft om de behandeling te staken.

Referenties

- Allredge B K, Gelb A M, Isaacs S M, et al. (2001) A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *The New England journal of medicine*, 345(9):631–637.
- Betjemann J P, Lowenstein D H (2015) Status epilepticus in adults. *The Lancet. Neurology*, 14(6): 615–624.
- Dalziel S R, Borland M L, Furyk J, et al. (2019) Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 393(10186):2135–2145.
- DeLorenzo R J, Pellock J M, Towne A R, et al. (1995) Epidemiology of status epilepticus. *J.Clin. Neurophys.*, 12(4):316–325.
- Gaspard N, Foreman B, Judd L M, et al. (2013) Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study. *Epilepsia*, 54(8): 1498–1503.
- Kantanen A M, Reinikainen M, Parviainen I, et al. (2015) Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy & behavior*, 49: 131–134.
- Kapur J, Elm J, Chamberlain J M, Barsan W, et al. (2019). Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *NEJM*, 381(22):2103–2113.
- Lahat E, Goldman M, Barr J, et al. (2000). Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ*, 321(7253): 83–86.
- Lai A, Outin H D, Jabot J, et al. (2015). Functional outcome of prolonged refractory status epilepticus. *Critical care*, 19(1): 199.
- Lyttle M D, Rainford N E A, Gamble C, et al. (2019). Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*, 393(10186):2125–2134.
- Novy J, Logroscino G, Rossetti A O (2010). Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia*, 51(2): 251–256.

Rossetti A O, Milligan T A, Vulliémoz S, (2011). A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocritical care*, 14(1): 4–10.

Scott R C, Besag F M, Neville B G (1999). Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet*, 353(9153):623–626.

Shorvon S, Ferlisi M (2011). The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available

therapies and a clinical treatment protocol. *Brain: a journal of neurology*, 134(10): 2802–2818.

Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. (2012). Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *NEJM*, 366(7): 591–600.

Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. (2015). A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 56(10):1515–1523.

Door: Inge Brummelhuis (ibrummelhuis@sein.nl), Danielle Kleinkoerkamp(dkleinkoerkamp@sein.nl) en Anne Marthe Meppelink, Neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle.

Patiënten met Nervus Vagus Stimulatie sneller behandelen door korte opname

In Nederland worden meer dan 130.000 patiënten met epilepsie behandeld met een Nervus Vagus Stimulator. Het doel van deze behandeling is het verminderen, verkorten en sneller herstellen na aanvallen. Het instellen van de stimulator vraagt om maatwerk. Het is een zoektocht naar de juiste instellingen waarbij zowel gekeken wordt naar het effect op de aanvallen als op de (mogelijke) bijwerkingen.

Bij één op de drie patiënten met epilepsie is anti-aanvalsmedicatie onvoldoende effectief of is er sprake van overmatige bijwerkingen. Bij deze therapieresistente epilepsie kan behandeling met nervus vagus stimulatie (NVS) soelaas bieden (Duncan et al., 2006).

Behandeling met NVS leidt bij ruim 60% van de patiënten tot een reductie van de aanvalsfrequentie, waarvan de helft (ongeveer eenderde van het totaal) meer dan 50% reductie ervaart (Perez-Carbonell et al., 2020; Ardesch et al., 2007; Panebianco et al., 2022). Tevens verlaagt behandeling met NVS het risico op SUDEP (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) en kan het zorgen voor een sneller herstel na aanvallen. Ook bestaat de mogelijkheid om door ingrijpen (het aanzetten van de stimulatie door gebruik van een extern beschikbare magneet) door patiënten of naasten de mogelijkheid aanvallen eerder te stoppen (Ryvlin et al., 2018). De kwaliteit van leven van een patiënt met epilepsie kan met deze behandeling aanzienlijk verbeteren.

Retrospectieve analyses geven aan dat een output van 1,625 mA geassocieerd is met een positieve respons op NVS therapie na een jaar behandeling (Fahoum et al., 2022) en dat snelle titratie (in de betreffende studie gedefinieerd als maximaal drie maanden) een snellere respons kan geven

(Tzadok et al., 2022). Hierbij zijn meerdere kanttekeningen te plaatsen. Ten eerste zijn patiënten die al op lagere output een respons hadden, niet meegenomen in de analyses. Daarnaast ontbreekt informatie over andere beïnvloedende factoren zoals comedicaatie. Toch bieden beide hier genoemde studies houvast voor klinisch handelen en bovendien ondersteuning voor snellere titratie en streven naar een output rond de 1.625 mA, waar mogelijk en op geleide van bijwerkingen.

Huidig insteltraject

Als patiënten twee anti-epileptica hebben geprobeerd zonder aanvalsvrijheid te bereiken en ze afgewezen zijn voor epilepsiechirurgie, dan kunnen zij in aanmerking komen voor behandeling met een NVS. Jaarlijks vinden er in Nederland zo'n 110 tot 120 nieuwe implantaties plaats bij patiënten met therapieresistente epilepsie. Hiervan worden ongeveer 50 tot 60 patiënten behandeld na verwijzing door het expertisecentrum voor epilepsie en slaapgeneeskunde SEIN.

Als een patiënt in aanmerking komt voor NVS wordt deze aangemeld voor groeps- of individuele voorlichting bij een verpleegkundig specialist. Tijdens dit gesprek wordt