

Status epilepticus na reanimatie

A. Bouwes, J.H.T.M. Koelman, A. Hijdra, J. Horn

Over de optimale behandeling van de postanoxische status epilepticus bij patiënten na een reanimatie bestaat onduidelijkheid. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de stand van zaken, wordt advies gegeven over de behandeling van deze patiënten en wordt een nieuw onderzoek naar deze aandoening besproken.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2009;110:179-83)

Inleiding

Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 7.500 patiënten opgenomen na een geslaagde reanimatie.¹ Bij deze patiënten is herstel van circulatie bereikt, maar bij 70% blijkt sprake van een postanoxisch coma. De kans op herstel bij een dergelijk coma is klein; na 6 maanden is bijna 90% van de patiënten overleden of in een vegetatieve toestand.² Bij 10% tot 20% van de patiënten die in coma blijven, dragen insulten of een status epilepticus mogelijk bij aan het persisteren van het coma. Hierbij kan er sprake zijn van klinische symptomen, variërend van subtiele trekking in het gelaat tot evidente trekkingen van armen of benen. Daarnaast kan er sprake zijn van een non-convulsieve status epilepticus, waarbij de diagnose pas na eeg-onderzoek wordt gesteld.^{2,3} Een dergelijke postanoxische status epilepticus (PSE) lijkt een slechte prognose te hebben: 90% tot 100% van de patiënten wordt nooit meer wakker of komt te overlijden. Het is onduidelijk of dit enkel samenhangt met de ernst van de onderliggende hersenschade of ook met de misschien suboptimale behandeling van de PSE.

In 2008 verrichtten wij een enquête onder alle intensievecareafdelingen (IC) van Nederland over het beleid ten aanzien van behandeling met hypothermie na een reanimatie en het bepalen van de prognose bij een patiënt die in coma blijft. Op de vraag welk

beleid er werd gevoerd bij een patiënt met een PSE antwoordde 4,5% te absteren, 63,6% anti-epileptica te starten en daarna af te wachten, en 31,8% anti-epileptica te starten en zo nodig over te gaan tot behandeling met propofol of een barbituraat ter inductie van een burst-suppressiecoma (66 respondenten; Bouwes, ongepubliceerde data). De beschikbare literatuur geeft evenmin antwoord op de vraag hoe een PSE het beste te behandelen is.

Waarom is er onduidelijkheid over de behandeling van postanoxische status epilepticus?

Verschillende redenen zijn te noemen waarom er onduidelijkheid is over de behandeling van een PSE. Allereerst is het een vrij zeldzame aandoening met een erg slechte prognose. Daarnaast bestaat er discussie over de interpretatie van afwijkingen gezien op intensievecare-eeg's en is weinig onderzoek verricht naar de behandeling van deze specifieke patiënten.

Zeldzame aandoening met slechte prognose

In het PROPAC-onderzoek (prognose van postanoxisch coma) werden 407 patiënten geïncludeerd die 24 uur na reanimatie nog in coma waren. Slechts bij 34 patiënten (8%) was sprake van een status epilepticus die ofwel klinisch ofwel op basis van het na 72 uur gemaakte eeg werd vastgesteld.² Informatie

Auteurs: mw. drs. A. Bouwes, afdeling Neurologie, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam, en afdeling Intensive Care Volwassenen, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, dhr. dr. J.H.T.M. Koelman en dhr. dr. A. Hijdra, afdeling Neurologie, en mw. dr. J. Horn, afdeling Intensive Care Volwassenen, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan mw. dr. J. Horn, neuroloog, Academisch Medisch Centrum, afdeling Intensive Care Volwassenen, C3-329, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, tel: 020 566 25 09, e-mailadres: j.horn@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden:

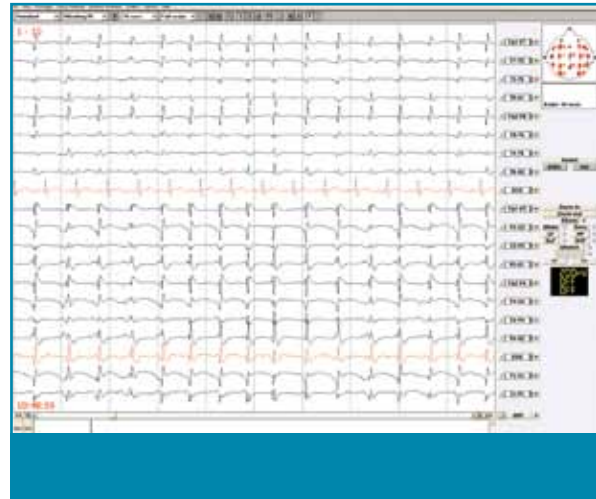
Ontvangen 17 februari 2009, geaccepteerd 24 april 2009.

over de behandeling die gegeven werd, is in dit onderzoek niet verzameld. Alle patiënten hadden 3 maanden na opname een slechte uitkomst, gedefinieerd als overleden (33 patiënten), persisterende vegetatieve toestand (0 patiënten) of ernstig gehandicapt (1 patiënt). Rossetti beschreef een retrospectief verzameld cohort van patiënten bij wie minimaal één eeg was gemaakt tijdens opname op de IC na een reanimatie.³ Een status epilepticus werd gevonden bij 35 patiënten (33%), van wie 3 patiënten tot 1 jaar na opname overleefden. Slechts 1 van hen was zelfstandig, 2 verbleven in een verpleeghuis. Gedetailleerde gegevens over de behandeling die patiënten hadden ondergaan, werden niet vermeld. Afgaande op de gegevens van bovenstaande studies lijkt de prognose van een PSE uitermate somber en is de vraag gerechtvaardigd of behandeling zinvol is. Echter, er zijn ook patiënten beschreven die, soms na uitgebreide en langdurige behandeling voor een PSE, een goed herstel lieten zien.^{4,6} Dergelijke case-reports maken duidelijk dat niet alle patiënten met een PSE een slechte uitkomst hebben, maar maken geen schatting mogelijk van het percentage patiënten bij wie een gunstige uitkomst te verwachten is.

Afwijkingen op intensivacare-eeg's

De laatste jaren is veel geschreven over de interpretatie van eeg's gemaakt op de IC. In sommige, voornamelijk buitenlandse centra is het gebruikelijk om IC-patiënten bij wie een grote kans bestaat op epilepsie (bijvoorbeeld patiënten met een subarachnoïdale bloeding of na een reanimatie) te bewaken met continue eeg-registratie.⁷ Dat heeft ertoe geleid dat eeg patronen worden gezien waarvan de klinische betekenis niet duidelijk is, zoals 'generalized periodic discharges' en 'lateralized periodic discharges'. Het is eveneens onduidelijk of medicamenteuze behandeling van dit soort patronen noodzakelijk en zinvol is.⁸ In 2005 is door een subgroep van de American Clinical Neurophysiology Society een voorstel gedaan om de terminologie in de beschrijving van op de IC gemaakte eeg's te standaardiseren en daarbij termen die een associatie hebben met klinische entiteiten te vermijden.⁹ Termen als 'epileptiform' en 'ictaal' komen in de beschrijving dus niet voor, maar pas in de conclusie kan een verband worden gelegd met het klinisch beeld van de patiënt (zie *Figuur 1* voor een voorbeeld-eeg met beschrijving).

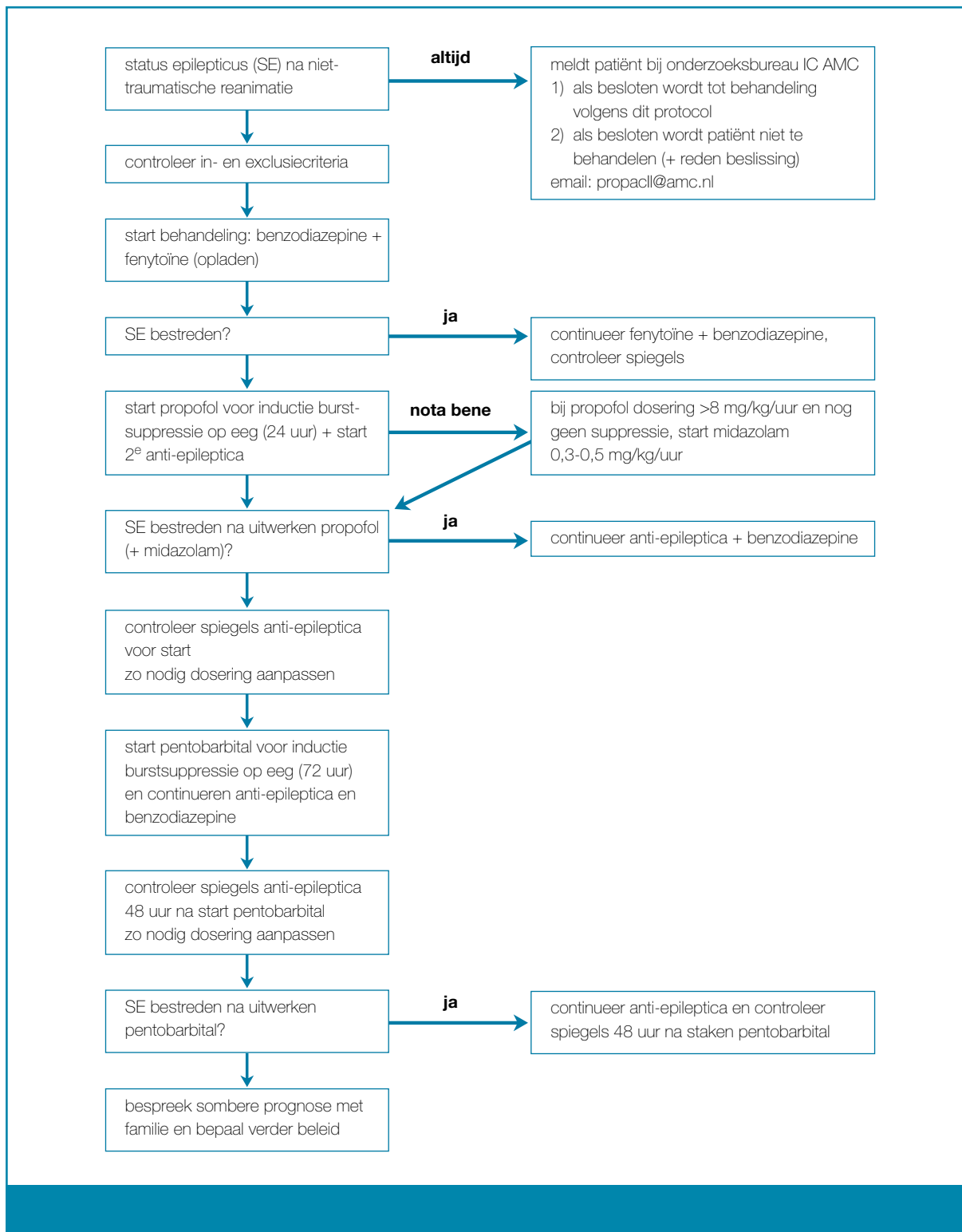
Daarnaast zijn recent criteria omschreven voor het vaststellen van een non-convulsieve status epilepticus



Figuur 1. Dit eeg (200 μ V) van een 64-jarige man werd 2 dagen na reanimatie gemaakt bij discrete trekkingen in gelaat en armen. Het verslag luidt als volgt: "Eeg zonder herkenbaar achtergrondpatroon en continu voorkomen van 'generalized periodic discharges' met een interval van ongeveer 1 seconde, meestal bestaande uit een piek/scherpe golf en een trage golf. Conclusie: elektrofysiologisch een beeld dat kan passen bij een non-convulsieve status epilepticus."

op het eeg.^{8,10} Samenvattend moet er sprake zijn van repetitieve gegeneraliseerde of focale pieken, golven, piek-golfcomplexen met een frequentie van ≥ 3 per seconde of een identiek beeld met een lagere frequentie. Hierbij moet na toediening van een snel werkend anti-epilepticum (benzodiazepine) een verbetering ontstaan van het klinisch beeld of moet op het eeg een normaal achtergrondpatroon zichtbaar worden. Bij comateuze patiënten na reanimatie zal echter niet snel een evidente verbetering van het klinisch beeld worden gezien en is er op dit moment onvoldoende duidelijkheid over de kans op volledige normalisatie van het achtergrondpatroon na medicatie. Verder onderzoek binnen deze specifieke patiëntengroep is nodig. Het is belangrijk te realiseren dat de bovengenoemde criteria specifiek zijn, maar niet sensitief.¹¹ Daarnaast is er sprake van een grote inter-observatievariatie van de beoordeling van IC-eeg's, ondanks het hanteren van strikte criteria, waardoor de waarde van dit onderzoek problematisch blijft (ervaren beoordelaars: kappa 0,5; onervaren beoordelaars: kappa 0,29).¹²

De studie van Rossetti et al., waarin patiënten werden geselecteerd op grond van eeg-criteria, is een duidelijk voorbeeld van de hierboven beschreven problematiek.³ De diagnose 'PSE' werd in deze studie gesteld op



Figuur 2. Behandelschema van de STER-studie.

basis van het eeg; klinische tekenen van epilepsie werden niet meegenomen. Dit leidde tot een opmerkelijk hoog aantal patiënten met PSE, wat kan samenhangen met de gebruikte eeg-criteria voor een status epilepticus. Hierin werden ook een burst-

suppressiepatroon, het optreden van gegeneraliseerde periodieke ontladingen en stimulusgeïnduceerde periodieke of ritmische ontladingen als passend bij een status epilepticus geduid. Deze interpretatie kan invloed hebben gehad op de uitkomst van de

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Een postanoxische status epilepticus kan bijdragen aan een persisterend coma na reanimatie. Als een patiënt na reanimatie in coma blijft en de corticale respons van de 'somato-sensory evoked potentials' aanwezig is, dient een eeg te worden gemaakt.
2. Een status epilepticus na reanimatie heeft een slechte prognose; 90% tot 100% van de patiënten komt te overlijden.
3. Mogelijk verbetert langdurige en intensieve behandeling van een postanoxische status epilepticus de kans op neurologisch herstel.
4. De diagnose 'non-convulsieve status epilepticus na reanimatie' is lastig te stellen; er is veel discussie over de eeg-criteria.

patiënten in de studie. De diagnose 'status epilepticus' is mogelijk ook ten onrechte gesteld bij de patiënten die in casereports worden beschreven met een goede uitkomst na een PSE.

Behandeling van status epilepticus

In de behandeling van patiënten met een PSE bestaat een grote variatie. Daardoor is niet goed bekend wat het effect van een optimale behandeling op de uitkomst zou kunnen zijn. Met optimale behandeling wordt een behandeling bedoeld volgens de Nederlandse en Europese richtlijnen^{13,14} voor de behandeling van een status epilepticus in het algemeen (dus ongeacht de oorzaak), gebaseerd op beschikbaar onderzoek.^{15,16} De resultaten van onze enquête hebben laten zien dat deze richtlijnen bij patiënten met een PSE meestal niet worden toegepast, terwijl dit misschien wel hun kans op neurologisch herstel zou verbeteren.

Wat moet gedaan worden om kennis over de behandeling van PSE te verzamelen?

Een gecontroleerde studie, waarbij de helft van de patiënten met een PSE – vastgesteld op basis van het klinisch beeld en/of het IC-eeg beoordeeld door deskundigen – niet behandeld wordt, terwijl de andere helft behandeld wordt volgens een vast protocol gebaseerd op de bestaande richtlijnen, zou ideaal zijn. Het uitvoeren van een dergelijke studie stuit echter op problemen. Het feit dat patiënten beschreven

zijn die na uitgebreide behandeling een goed uitkomst hadden, maakt de niet-behandelgroep geen serieuze optie. Om toch meer duidelijkheid te krijgen is de STER-studie (status epilepticus na reanimatie) gestart; een prospectieve cohortstudie. Het doel is in deze studie zoveel mogelijk patiënten te includeren met een PSE en deze te behandelen volgens een vast protocol (zie *Figuur 2* voor het schema). De diagnose 'status epilepticus' zal worden gesteld op basis van het klinisch beeld en/of op basis van het eeg, dat over het algemeen gemaakt wordt als bij een patiënt met een persisterend coma de corticale respons van de 'somato-sensory evoked potentials' bij stimulatie van de nervus medianus aanwezig is. Wij realiseren ons dat, gezien de tegenstellingen in de literatuur over de waarde van het IC-eeg, mogelijk patiënten in de studie geïncludeerd zullen worden bij wie de diagnose 'status epilepticus' ter discussie gesteld kan worden. Daarom zullen alle eeg's opnieuw worden beoordeeld door verschillende deskundigen. Tevens kan op deze manier meer duidelijkheid worden verkregen over de klinische betekenis van verschillende eeg-patronen bij deze patiëntenpopulatie. Na aanmelding zullen de verdere verzameling van gegevens en de follow-up van de patiënt vanuit het AMC uitgevoerd worden. Indien bij ernstige comorbiditeit of een slechte pre-existente conditie door het behandelend team besloten wordt een patiënt niet te behandelen, zouden we hiervan ook graag op de hoogte worden gesteld. Voor meer informatie over de STER-studie kunt u de website www.propacamc.nl bezoeken of een e-mail sturen naar propacII@amc.nl.

Aanbevelingen voor de huidige praktijk

Op dit moment is het gezien het ontbreken van goede studies lastig om een aanbeveling te geven voor de dagelijkse praktijk. De clinicus die een patiënt met PSE treft, zal een aantal afwegingen moeten maken: moet de status epilepticus bij deze patiënt behandeld worden en indien ja, op welke wijze dan? Gezien de uitermate sombere prognose is het zinvol om de algehele conditie en de eventueel aanwezige comorbiditeit van een patiënt voorafgaand aan de reanimatie mee te wegen. Tevens zal aan de familie eerlijk uitgelegd moeten worden dat het behandelen van de epilepsie niet met zekerheid zal leiden tot een uiteindelijk goed herstel. De kans is aanwezig dat de patiënt ernstig gehandicapt zal zijn. Soms is dit voor de familie reden om af te zien van verdere behandeling. Als besloten wordt tot behandeling van de PSE, dan lijkt het toedienen van 1 anti-epilepticum niet afdoende. De succesvol behandelde patiënten kregen meerdere medicijnen toegediend en werden zo nodig in een burst-suppressiecoma gebracht met propofol of barbituraten. Aanmelden voor de STER-studie en behandelen volgens het schema van deze studie liggen voor de hand.

Conclusie

PSE kan een bijdragende factor zijn aan het persisteren van coma na reanimatie. Het stellen van de diagnose 'PSE' wordt echter bemoeilijkt door het soms ontbreken van klinische verschijnselen en de verschillende eeg-criteria die in de literatuur worden gehanteerd. PSE lijkt te duiden op een slechte prognose, maar het is onduidelijk of optimale behandeling deze prognose gunstig kan beïnvloeden. De STER-studie kan hopelijk bijdragen aan het verkrijgen van meer duidelijkheid over dit lastige probleem.

Referenties

1. Hom J, Zandbergen EG, Koelman JH, Hijdra A. Bepalen van de prognose van een coma na reanimatie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008;152:308-13.
2. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM,

- et al. PROPAC study group. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62-8.
3. Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, Ruffieux C, Ribordy V, Schaller MD, et al. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 2007;69:255-60.
4. Hovland A, Nielsen EW, Kluver J, Salvesen R. EEG should be performed during induced hypothermia. *Resuscitation* 2006;68:143-6.
5. Kranenburg H, Meinders AJ, Frequin SF, Teunissen LL, Mauser HW, Vogels OJ. Bepalen van de prognose van een coma na reanimatie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008;152:1296-7.
6. Kaplan PW, Morales Y. Re: Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 2008;70:1295-6.
7. Wittman JJ Jr, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the critically ill. *Neurocrit Care* 2005;2:330-41.
8. Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:79-91.
9. Hirsch LJ, Brenner RP, Drislane FW, So E, Kaplan PW, Jordan KG, et al. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:128-35.
10. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996;47:83-9.
11. Jirsch J, Hirsch LJ. Nonconvulsive seizures: developing a rational approach to the diagnosis and management in the critically ill population. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1660-70.
12. Ronner HE, Ponten SC, Stam CJ, Uitdehaag BM. Inter-observer variability of the EEG diagnosis of seizures in comatose patients. *Seizure* 2009;18:257-63.
13. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006;13:445-50.
14. Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Epilepsie Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling. Herziene tweede versie, januari 2006. Te raadplegen op: http://www.neurologie.nl/uploads/136/454/richtlijn_epilepsie_definief_2.pdf (bekeken op 10 juli 2009).
15. Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia* 2004;45:757-63.
16. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:792-8.