

Leena Kämppi, Sirpa Rainesalo ja Reina Roivainen

Epilepsiapotilas päivystyksessä

Epilepsiapotilaat ohjautuvat päivystykseen ensimmäisen, pitkittyneen, tiheästi toistuvan tai komplisoituneen kohtauksensa vuoksi. Nopea ja oikein kohdennettu hoito parhaassa tapauksessa estää kohtauksen vaikeutumisen status epilepticukseksi. Hoitoketjun eri vaiheiden saumaton eteneminen selkeän hoitoprotokollan mukaan on pitkittyneen epilepsiakohtauksen saaneen potilaan ennusteen kannalta keskeistä. Viiveettömän hoidon toteutuksen lisäksi lääkehoidon valinnassa tulisi huomioida epilepsian ja pitkittyneen kohtauksen tyyppi, etiologia ja niihin liittyvät epävarmuustekijät. Aikuispotilaiden osalta korostuvat liitännäissairaudet, niihin liittyvät hoidot ja kohtaustilanteen vaikeutumisen muut syyt. Vaikeassa kohtaustilanteessa epileptologisen yksikön konsultointi on tarpeen. Jos potilaan status epilepticus on vaikeahoitoinen, konsultaation tulisi toteutua kiireellisesti. Päivystyspisteiden osuus on merkittävä paitsi viiveettömässä kohtausten hoidossa myös jatkohoidon toteutuksessa ja ohjauksessa.

Päivystysarvioon ohjautuvat Suomessa Käypä hoito -suosituksen ja alueellisten hoito-ohjeiden perusteella ne aikuispotilaat, jotka saavat ensimmäisen, pitkittyneen, tiheästi toistuvan tai komplisoituneen epileptisen kohtauksensa. Pitkittynyt kohtaus tulisi parhaan hoitovasteen saavuttamiseksi hoitaa viiveettä. Ripeän toiminnan lisäksi hoidossa tulisi ehtiä huomioida myös kyseisen kohtauksen ja taustalla olevan epilepsian tyyppi, etiologia ja erityisesti aikuispotilaiden liitännäissairaudet. Hoidon laatu, täsmällinen hoitoprotokollan noudattaminen ja jokaisen hoitoketjun vaiheen onnistuminen ovat pitkittyneen epilepsiakohtauksen saaneen potilaan ennusteen kannalta keskeisiä (1,2).

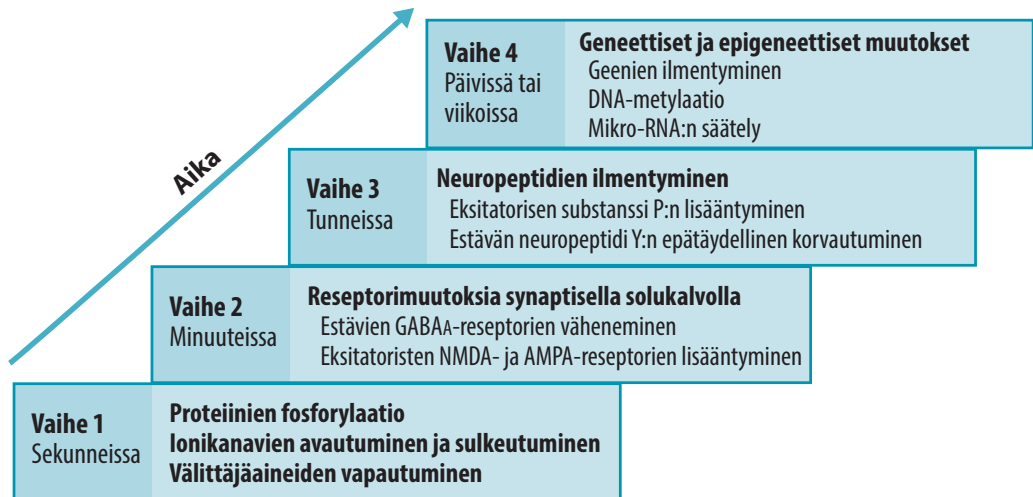
Päivystykseen johtavat tilanteet

Epileptinen kohtaus johtuu aivojen purkauksellisesta sähköisen toiminnan häiriöstä. Yksittäisenä sellaisen voi saada kuka tahansa henkilö. Epilepsiaksi kutsutaan tilaa, jossa henkilöllä on pitkäkestoinen taipumus saada epileptisiä kohtauksia (3). Jatkovaa estolääkitystä edellyttävän aktiivisen epilepsian esiintyvyys väestössä on

0,6 % (4). Kolmasosalla potilaista epilepsia on vaikea eli asianmukaisesta lääkehoidosta huolimatta esiintyy merkittäviä arkielämää haittaavia oireita, kuten toistuvia kohtauksia, kognitiivisia tai käyttäytymisen ongelmia, kehityksen hidastumista tai hoidon haittavaikutuksia (5). Epilepsiaan liittyy noin kaksinkertainen ikävakioitu kuolleisuus, ja vaikeaa epilepsiaa sairastavien kuolemanriski on noin kymmenkertainen kohtauksettomiin potilaisiin verrattuna (6).

Epilepsiaa sairastavat potilaat läheisineen ovat Suomessa saaneet ohjeen hälyttää ensihoidon, mikäli kohtaus pitkittyy yli viisiminuuttiseksi, ylittää lääkärin kanssa sovitun keston tai toistuu voiminnan korjaantumatta kohtausten välissä. Ensihoitojärjestelmän aktivointiin johtavien, pitkittyneiden epileptisten kohtausten vuosittainen ilmaantuvuus Suomessa on noin 340/100 000 (7). Hieman alle puolet näistä tapauksista liittyyneen epilepsiapotilaisiin, sillä reilut 40 % pitkittyneen epileptisen kohtauksen saaneista sairastaa epilepsiaa ennestään (8).

Iso-Britanniassa epilepsiaa sairastavien päivystyskäynneistä 43 %:n laskettiin vuoden seurantajakson aikana johtuneen yksittäisestä



KUVA 1. Solutason tapahtumia epileptisen kohtauksen pitkittyessä (13).

AMPA = alfa-amino-3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsoli-4-propionihappo; NMDA = N-metyyli-d-aspartaatti

tavanomaisesta kohtauksesta, ja alueen epilepsiapotilaista noin 9 %:n arveltiin asioivan päivystyksessä vuosittain (9). Toistuvia päivystyskäyntejä voivat aiheuttaa myös hoito-myöntyvyyteen vaikuttavat tekijät ja sairaudet (10). Päivystyspisteet ovatkin keskeisiä paitsi kohtausten viiveettömässä hoidossa myös riskitilanteiden toteamisessa ja potilaiden ohjaamisessa jatkohoitoon neurologiseen, somaattiseen tai psykiatriseen hoitoyksikköön (11).

Pitkittyneet ja sarjoittaiset kohtaukset.

Tavallinen epilepsia-kohtaus loppuu itsestään muutamassa minuutissa. Epileptisen kohtauksen pitkittyessä puhutaan status epilepticuksesta. Se on vakava neurologinen hätätilanne, jonka lääkehoito tulisi pysyvien hermosoluvaurioiden kehittymisen estämiseksi aloittaa välittömästi. Tajuttomuus-kouristuskohtauksen pitkittymisen raja on viisi minuuttia, muuntyyppisten kohtauksien osalta kymmenen minuuttia tai pidempi (12).

Status epilepticuksen esiintyvyys on 20–40/100 000, ja sen kokee 4–16 % epilepsiapotilaista elämänsä aikana (12–14). Tapauksista 12–43 % on vaikeahoitoisia ja vaatii vähintään tehovalvontatasoista hoitoa (15). Tehokkaastikin hoidettuun status epilepticukseen liittyy 2–40 %:n kuolleisuus (8,14). Ennusteeseen vaikuttavat useat tekijät, kuten potilaan ikä ja toimintakyky sekä status epilepticuksen

etiologia, vaikeahoitoisuus, komplikaatiot ja hoidon viiveet (2,13,16).

Erityisesti vaikeahoitoista epilepsiaa sairastavien potilaiden kohtaukset voivat sarjoittua, mille myös tietyt epilepsian etiologiat altistavat (17,18). Toisaalta pitkään oireettomanakin pysynyt epilepsia voi johtaa pitkittyneeseen kohtaukseen, kohtausten sarjoittumiseen ja jopa tehohoidon tarpeeseen muun muassa lääkehoidon tauottamisen seurauksena. Kohtausten sarjoittumisen taustalla on samoja patofysiologisia mekanismeja kuin pitkittyneiden kohtauksien, ja usein mekanismit liittyvät yhteen.

Pitkittyneen kohtauksen hoito. Epileptisen kohtauksen pitkittyessä useat epäsuotuisat solutason tapahtumat johtavat kohtauksen kehittymiseen status epilepticukseksi (KUVA 1) (13). Nopeasti ja riittävästi annoksena annettavalla lääkehoidolla pyritään estämään tilanteen eteneminen ja kehittyminen vaikeahoitoiseksi. Lääkehoidon viivästyminen yhdistyy huonoon ennusteeseen pitkittyneen kohtauksen jälkeen (2).

Kansainväliset ja kansalliset ohjeet status epilepticuksen hoidosta jakavat hoitovaiheet kuluvan ajan mukaan (7,13,19). Ensivaiheen lääkityksenä käytetään eri tavoin annosteltavia GABA-reseptoriin vaikuttavia bentsodiatsepiineja, toisen vaiheen hoitona suoneen annettavia eri vaikutusmekanismien kautta toimivia

epilepsialääkkeitä ja kolmannessa vaiheessa anestesia-aineita (**TAULUKKO 1**) (7,19). Hoidon todelliset viiveet ovat kuitenkin edelleen merkittävästi pidemmät kuin hoitoprotokollissa suositellut (20).

Ensivaiheen hoito. Kohtauksen kestänyt yli viisi minuuttia potilaalle tulisi välittömästi antaa ensivaiheen lääkkeet joko suoneen, suun limakalvolle, lihakseen ruiskeena tai peräsuoleen. Mikäli kohtaus saadaan loppumaan, tulisi seuraavaksi arvioida kohtauksen taustasyyt ja aiemmin käytössä olleen lääkehoidon tehostamisen tarve, jotta pitkittyneen kohtauksen toistuminen ehkäistäisiin.

Hyvää hoitovastetta ei kuitenkaan ensivaiheen lääkityksellä aina saavuteta, vaan epileptinen purkaus voi jatkua aivoissa potilaan kliinisen kohtausoireen väistyessä (1).

Nonkonvulsivisen eli ei-kouristuksellisen status epilepticuksen erottaminen kohtauksen jälkeisestä (postiktaalisesta) tilasta tai sen tunnistaminen, kun potilaan tajunta on heikentynyt, on vaikeaa ja usein mahdotonta ilman EEG-tutkimusta, johon tulisi olla valmius laajan ympärivuorokautisen päivystyksen yksiköissä, tarvittaessa etäkonsultaation tuella (13). Tällöin hoidon jatkaminen ei epäselvissä tilanteissa tarpeettomasti viivästy. Varhaisessa vaiheessa tulisi myös arvioida jo palliativisen hoidon piirissä olevien potilaiden toipumisedellytyksiä (21).

Toisen vaiheen hoito. Koska kohtauksen pitkittyessä GABA_A-reseptorit vähenevät solukalvolla ja vaste bentsodiatsepiiniin heikkenee, tulisi toisen vaiheen lääkehoito aloittaa lasimoon annettavilla epilepsialäkkeillä 20–40 minuutin kuluessa kohtauksen alusta (13). Toisen vaiheen lääkehoidon viivästyminen huonontaa potilaan ennustetta (2). Kaupunkikeskittymien ulkopuolella etäisyys sairaalahoitoon on Suomessa usein pitkä, ja olisikin tärkeää voida antaa toisen linjan lääkehoitokin jo ensihoidossa lääkeviiveen minimoimiseksi.

Toisen linjan lääkehoitoa harkitaan myös tilanteissa, joissa kohtaus tai kohtaukset uusiutuvat päivystysseurannassa. Toistuvien kohtauksen lääkittämisestä ei ole yksiselitteistä ohjeistusta. Lääkehoidon kynnyks ei saisi olla liian korkea ja päivystyksellistä epilepsialääkitystä

TAULUKKO 1. Aikuispotilaan status epilepticuksen hoitosuositus (7,19).

0–5 min Ensihoito	ABC-menetelmä EKG, glukoosipitoisuus
Kohtaus jatkuu	
5–20 min Ensimmäinen linja	Bentsodiatsepiinit Midatsolaami 10 mg (nenään, lihakseen, suun limakalvolle), 2,5–7,5 mg (laskimoon) Loratsepaami 2 mg (8 mg:aan asti) (laskimoon) Diatsepaami 10 mg (30 mg:aan asti) (laskimoon, pr.)
Kohtaus jatkuu	
20–40 min Toinen linja	Laskimoon annettavat epilepsialäkkeet Fosfentyoiini 15–18 mg/kg Levetirasetami 20 mg/kg Valproiinihappo 20–30 mg/kg Lakosamidi 200–400 mg
Kohtaus jatkuu	
40–60 min Kolmas linja	Päivystys-EEG Laskimoon annettavat anesteetit Propofoli 2–10 mg/kg/t Tiopentaali 3–5 mg/kg/t Midatsolaami 0,05–2 mg/kg/t Ketamiini 0,3–7,5 mg/kg/t EEG-seuranta

ABC = ilmateiden (airway), hengityksen (breathing) ja verenkierron (circulation) varmistaminen

tulisi pystyä tehostamaan turvallisesti. Tämä edellyttää tarkkaa lääkkeen ominaisuuksien tuntemusta ja harkintaa (**TAULUKKO 2**) (3,7,22–27).

Toiseen vaiheen lääkkeinä voidaan antaa suoneen fosfentyoiinia, valproiinihappoa (valproaattia), levetirasetamia, lakosamidia tai brivarasetamia. Käypä hoito -suosituksen mukainen ensimmäinen vaihtoehto on laskimoon annettava fosfentyoiini, mutta käytännössä monella paikkakunnalla laskimoon annettava levetirasetami on syrjäyttänyt sen paremman käytettävyyden, säilyvyyden, laajakirjoisuuden ja suotuisamman haittavaikutusprofiilin vuoksi (**TAULUKOT 2 ja 3**) (3,7,21–28). Erityisesti ensihoidossa tämä on perusteltua, sillä fosfentyoiini ei ole säilyvyysongelmien vuoksi käyttökelpoinen kaikissa olosuhteissa (7).

Satunnaistetuissa kaksoisokkotutkimuksissa ei ole toistaiseksi voitu osoittaa yhdenkään vaihtoehtoisen toisen vaiheen lääkkeen ylivertaisuutta muihin verrattuna (19,29). Tuoreessa ESETT-tutkimuksessa verrattiin fosfentyoiinia,

TAULUKKO 2. Akuuttihoiossa hyödynnettäviä lääkkeiden ominaisuuksia (3,7,22–27).

Ominaisuus	Lääke
Laskimoon annettava muoto olemassa Kun hoito aloitetaan latausannoksella laskimoon, on peruselintoimintoja seurattava	Fosfentyoiini ¹ , lakosamidi, levetirasetaami, valproiinihappo
Vähäiset farmakokineettiset lääkemyhteisvaikutukset	Gabapentiini, levetirasetaami, pregabaliini Vigabatriini vain erityistilanteissa
Nopeasti hoitoannoksella aloitettavat	Gabapentiini, lakosamidi, levetirasetaami, perampaneeli ² , pregabaliini, valproiinihappo, topiramaatti ³
Laajakirjoiset eli soveltuvat useaan kohtaustyyppiin ⁴	Lamotrigiini, levetirasetaami, perampaneeli, topiramaatti, tsonisamidi, valproiinihappo
Vähäinen allergisten reaktioiden riski	Gabapentiini, levetirasetaami, perampaneeli, pregabaliini, topiramaatti, valproiinihappo
Maksa-arvojen suureneminen tai maksatoksisuus harvinaista	Gabapentiini, levetirasetaami, pregabaliini

¹ Ei sovellu hyvin pitkäaikaiskäyttöön

² Pitkän puoliintumisaian takia pitoisuus lisääntyy viikkojen ajan

³ Nopean aloituksen yhteydessä dysfasia- ja mielialahaitat yleisiä

⁴ Vähäinen kohtausten vaikeutumisen eli paradoksaalisen reaktion riski

TAULUKKO 3. Suun kautta käytettävien ja laskimoon annettavien lääkkeiden vastaavuus (3,7,21,25,28).

Lääke	Suun kautta käytettävien lääkkeiden vaihto laskimoon annettaviin	Huomioitavaa
Lakosamidi, levetirasetaami, valproiinihappo	Voidaan korvata samalla mg-määräisellä laskimoon annettavalla vuorokausiannoksella.	Valproiinihapon jako laskimoon annettavassa muodossa kolmeen vuorokausiannokseen. Sama mg-annos koskee suun kautta käytettäviä eri muotoja (liuos, tipat, rakeet).
Karbamatsepiini	Laskimoon annettavaa muotoa ei ole.	Peräsuolen kautta annettavasta valmisteesta imeytyy 25 % vähemmän kuin tableteista, tiivis annostelu (x 4) todennäköisesti tarpeen.
Eslikarbatsepiini, gabapentiini, lamotrigiini, okskarbatsepiini, perampaneeli, pregabaliini, tsonisamidi	Vain suun kautta käytettävä muoto ¹ . Tilapäisessä korvaamisessa käytetään levetirasetaamia, valproiinihappoa, lakosamia ja fosfentyoiinia sekä bentsodiatsepiineja.	Korvaamisessa huomioitava epilepsiatyyppi. Lääkevaikutusmekanismin huomiointi saattaa olla hyödyllistä. Neurologin konsultointi aina tarpeen.
Fentyoiini	Korvaus laskimoon annettavalla fosfentyoiinilla, jolloin fentyoiiniekvivalenttien määrä sama (mg FE).	Kapea terapeuttinen alue, muutostilanteissa voiminnan ja pitoisuuden seuranta tarpeen.
Klobatsaami	Vain suun kautta käytettävä valmiste.	Korvaus laskimoon annettavalla loratsepaamilla, noin 25–50 % vuorokausiannoksesta (mg/vrk).
Klonatsepaami	Vastaava mg-määrä laskimoon annettavaa valmistetta (erityislupavalmiste).	Korvaus laskimoon annettavalla loratsepaamilla, 200–300 % vuorokausiannoksesta (mg/vrk).

¹ Vaihto tarkoittaa usein potilaalla ennen käyttämättömän lääkkeen tilapäistä käyttöä, johon liittyy tehon epävarmuutta ja haittamahdollisuus.

mg FE = milligrammaa fentyoiiniekvivalenteja

levetirasetaamia ja valproiinihappoa, eikä lääkkeiden tehossa ilmennyt merkittävää eroa (29). Lääkkeiden turvallisuus osoittautui niin ikään tasavertaiseksi, vaikka osittain käytettiin nyky-

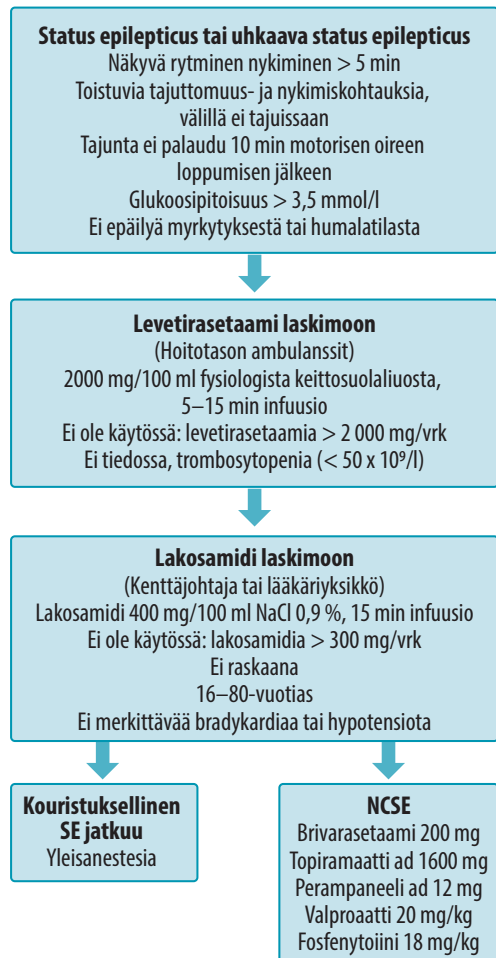
kysyosituksia suurempia annoksia ja infuusio-nopeuksia. Tutkimuksen tulokset ohjannevat jatkossa hoitosuosituksia lääkkeiden valinnan ja annoksien osalta (29).

Vaikeahoitoinen tai refraktorinen status epilepticus. Jos kohtaus kestää annetuista lääkkeistä huolimatta yli 30 minuuttia konvulsiivisena tai yli 60 minuuttia nonkonvulsiivisena, voidaan status epilepticus luokitella vaikeahoitaiseksi. Tällöin tulisi edetä hoidon kolmanteen vaiheeseen ja status epilepticuksen luonteen mukaan antaa kolmannen vaiheen epilepsialääkkeitä (toisella vaikutusmekanismilla toimiva laskimoon annettava tai nenä-mahaletkun kautta annettava epilepsialääke, josta ei ole laskimoon annettavaa valmistetta) tai edetä yleisanestesiaan (7,13,15). Paikalliseksi rajoitettavan status epilepticuksen hoidossa tulisi ensisijaisesti pyrkiä välttämään yleisanestesiaa tehohoitoon liittyvän komplikaatoriskin takia. Vaikeahoitoisen status epilepticuksen hoitovasteen seuranta vaatii jatkuvaa EEG-rekisteröintiä, sillä pitkittyneen kohtauksen päättymistä ei voida ilman EEG-informaatiota luotettavasti arvioida.

Hoitoprotokollat. Status epilepticus on neurologinen hätätilanne, jonka hoitovaihtoehtojen käyttöön tai järjestykseen ei Käypä hoito -suosituksessa anneta vain yhtä mallia. Potilaita hoidetaan erilaisissa akuuttihoitopisteissä, joihin hoitoonohjauksen ja paikallisten hoitokäytäntöjen mukaan valikoituu erityyppisiä potilaita. Nämä tekijät vaikuttavat nopeimmin toteutettavaan lääkevalintaan ja hoitoprotokollaan. Olisikin tärkeää, että näitä vaikeita potilaita hoitavissa sairaaloissa olisi omat, selkeät status epilepticuksen hoito-ohjeet päivystävien lääkäreiden avuksi hoidon nopean aloittamisen varmistamiseksi.

Taysissa on kirjattu protokolla pitkittyneen status epilepticuksen hoitoon, jonka aloittavat jo ensihoitajat hoitotason ambulansseissa. Koska toisen vaiheen lääkkeen valinnan tueksi on tehon osalta vain C-tason näyttöä, ensimmäiseksi laskimoon annettavaksi valmisteeiksi on valittu levetirasetaami, joka on hyvin siedetty ja jonka farmakokineettiset yhteisvaikutukset ovat vähäisiä ja säilyvyys hyvä (KUVA 2).

Juuri farmakokineettisten ongelmien ja haittavaikutusprofiilin vuoksi fosfentyoiinia ja valproiinihappoa on Taysissa käytetty viime vuosina vain yksittäistapauksissa. Protokolla on sovittu paikallisesti niin, että edellä mainitut asiat on huomioitu, ja se sisältää lääkkeiden



KUVA 2. Tays:n protokolla pitkittyneen status epilepticuksen hoitoa varten.

off-label- eli poikkeuskäyttöä. Tarkoituksena on erityisesti vähentää hoidon viiveitä kentällä aloitettavan laskimoon annettavan lääkehoidon avulla. HUS:n alueella toisen vaiheen lääkityksen valinnan apuna on puolestaan käytettävissä erityistilanteitakin huomioiva ohje (TAULUKKO 4).

Jos status epilepticus jatkuu alkuvaiheen hoidosta huolimatta, korostuvat potilaan, status epilepticuksen ja sen etiologian piirteet, jotka ohjaavat hoidon valintaa yksilölliseen suuntaan. Jatkossa lääkkeiden valinnan ja aloittamisen yhteydessä on tärkeää miettiä, mikä aiemmista epilepsialääkkeistä on ollut tehoton ja lopettaa se liiallisen monilääkityksen välttämiseksi.

TAULUKKO 4. HUS:n alueen protokolla toisen vaiheen lääkkeen valinnasta.

	Fosfenytoiini (fosPHT) Pro-Epanutin	Lakosamidi (LCM) Vimpat	Levetirasetami (LEV) Keppra	Valproaatti (VPA) Orfiril
Kohtaus-tyypit	<ul style="list-style-type: none"> tajuttomuuskouristuskohtaukset, tajunnanhämmätyimis- ja muut paikallisalkuiset kohtaukset 	<ul style="list-style-type: none"> tajuttomuuskouristuskohtaukset, tajunnanhämmätyimis- ja muut paikallisalkuiset kohtaukset 	<ul style="list-style-type: none"> tajuttomuuskouristuskohtaukset, tajunnanhämmätyimis- ja muut paikallisalkuiset kohtaukset poissaolokohtaukset ja myokloniat 	<ul style="list-style-type: none"> tajuttomuuskouristuskohtaukset, tajunnanhämmätyimis- ja muut paikallisalkuiset kohtaukset poissaolokohtaukset ja myokloniat
Vasta-aiheet	<ul style="list-style-type: none"> bradykardia tai merkittävä hypotensio merkittävä maksan vajaatoiminta sydänsairaus myokloninen tai absence SE PHT-allergia 	<ul style="list-style-type: none"> AV-blokki 	<ul style="list-style-type: none"> psykoosi 	<ul style="list-style-type: none"> merkittävä maksan vajaatoiminta mitokondriotauti
Erytysryhmät	–	–	<ul style="list-style-type: none"> merkittävät lääkeinteraktiot (onkologiset potilaat) alkoholin suurkuluttajat elinsiirtopotilaat raskaana olevat 	<ul style="list-style-type: none"> elvytetyt
Kyllästysannos	<ul style="list-style-type: none"> 18 mgFE/kg fosfenytoiinia i.v., kts. kappale 2.7 	<ul style="list-style-type: none"> 200 mg laimentamattomana 5 min i.v. 200–400 mg 100 ml:aan 0,9 % NaCl, 15 min i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> 40 mg/kg (max 4500 mg/vrk) 100 ml:aan 0,9 % NaCl, 5 min i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> 20 mg/kg 100 ml:aan 0,9 % NaCl, 5 min i.v.
Kyllästysannos erityisryhmillä	<ul style="list-style-type: none"> iäkkäille 15 mgFE/kg PHT jo aiemmin käyttävillä 5 mgFE/kg 	–	<ul style="list-style-type: none"> GFR 30–49: 1 500 mg GFR < 30: 1 000 mg 	<ul style="list-style-type: none"> VPA jo aiemmin käyttävillä 5–10 mg/kg
Jatkoannostelu valvonta- tai tehohoitopotilailla	<ul style="list-style-type: none"> seuraavana aamuna/ 12 t kuluttua S-Fenynt-V (0-pitoisuus) jos 5–8, jatko 150–250 mgFE x 2 i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> 200 mg x 2 i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> (500–)1 500 mg x 2 i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> 300(–500) mg x 3 i.v. ja jatkosuuntaa antavan pitoisuuden mukaan seuraavalle aamulle S-Valpr (0-pitoisuus)

0-pit = nollapitoisuus; GFR = glomerulusten suodatusnopeus; mg FE = milligrammaa fenytoiinekvivalentteja; S-fenynt-V = seerumin vapaan fenytoiinin pitoisuuden määrittäminen; S-valpr = seerumin valproaattipitoisuuden määrittäminen. Lääkkeet taulukossa aakkosjärjestyksessä.

Epilepsian tyyppi ja etiologia päivystystilanteissa

Pitkittyneen kohtauksen hoitoprotokolla ohjaa hoidon etenemistä päivystystilanteissa. Pitkittyneen kohtauksen hoidossa tai harkittaessa nopeasti tehoavaa epilepsian lisälääkitystä tulisi huomioida epilepsian ja kohtausten tyyppi, tyyppitykseen liittyvät epävarmuustekijät ja jopa mahdolliset harvinaissairaudet epilepsian etiologiana (**TAULUKOT 2, 3 ja 5**) (3,7,21–28,30). Epilepsiaan yhdistyy lisäksi suuri määrä liitännäissairauksia ja -tekijöitä, jotka voivat altistaa lääkehoidon haitoille tai tehon puutteelle (31). Näiden tekijöiden huomiointi on keskeistä hyvän hoitovasteen saavuttamiseksi, eikä tämä silti saisi viivästyttää hoidon etenemistä.

Suurin osa aikuisiässä alkavista epilepsioista ja epilepsiapotilaiden päivystyshoitoon johtavista kohtauksista liittyy paikallisalkuiseen epilepsiaan (32). Usein taustalla oleva paikallisen hermoverkoston häiriön etiologia on tiedossa (33). Tunnistettuun etiologiaan suunnitteilla oleva hoito, kuten glioomapotilaiden leikkaus- ja kemoterapiahoito, on tarpeen huomioida epilepsialääkkeen valinnassa muiden potilaskohtaisten tekijöiden lisäksi (**TAULUKKO 5**) (3,7,24,30).

Noin 10–20 % aikuisiän aktiivista epilepsiaa aiheuttavista sairauksista, muun muassa nuoruusiän myoklonusepilepsia ja nuoruusiän poissaoloepilepsia, luokitellaan yleistyneisiin epilepsioihin, eli ne pohjautuvat hermoverkoston ja hermosolujen laaja-alaiseen poikkeaa-

TAULUKKO 5. Epilepsian etiologia ja lääkehoidon valinnassa huomioitavia tekijöitä (3,7,24,30).

Epilepsian etiologia	Huomioitavat tekijät	Esimerkkejä
Aivoinfarkti	Yhteisvaikutukset: antitrombotinen lääkehoito, valtimotautien riskitekijöiden hoito	Suun kautta otettavan antikoagulaatiohoidon vaikeutumisen: karbamatsepiini, fenytoiini, valproiinihappo Hyponatremian korostuminen: okskarbatsepiini, eslikarbatsepiini ja karbamatsepiini
Aivovamma	Vamman akuuttivaiheessa mahdollinen leikkaushoidon tarve	Trombosytopenia: valproiinihappo Hyponatremian korostuminen: ks. edellä
Aivokasvain	Leikkaushoidon tai onkologisen hoidon tarve	Farmakokineettiset yhteisvaikutukset Verenkuvamuutosten korostuminen: karbamatsepiini, okskarbatsepiini, valproiinihappo Maksa-arvojen suureneminen: okskarbatsepiini, fenytoiini, karbamatsepiini, valproiinihappo
Infektio	Mikrobilääkehoidon yhteisvaikutukset	Meropeneemi-valproiinihappo Metronidatsoli-fenytoiini Lamotrigiini
Tulehdus	Immunosuppressiivisen hoidon yhteisvaikutukset	Prednisoloni, siklosporiini, metotreksaatti-fenytoiini, karbamatsepiini
Aineenvaihdunnallinen	Oireyhtymään sopiva hoito	Mitokondriotautien yhteydessä vältettävä valproiinihappoa
Geneettinen	Oireyhtymään sopiva hoito	Unverricht–Lundborgin tauti, nuoruusiän myoklonusepilepsia, yleistyneen epilepsian lääkkeet
Tunnistamaton: toimintavaihtoehto 1	Oirekuvan perusteella todennäköinen paikallisalkuinen rakenteellinen etiologia	Paikallisalkuisen epilepsian lääkkeet laajasti mahdollisia
Tunnistamaton: toimintavaihtoehto 2	Oirekuvan perusteella harvinaisetiologia mahdollinen	Laajakirjainen eri oireyhtymien yhteydessä yleensä turvallinen lääke

vaan ärtyvyyteen (32). Näissä epilepsioissa status epilepticuksen tyypit, taustamekanismit ja lääkehoidon valinnat eroavat paikallisalkuisista epilepsioista. Pitkittyneen kohtauksen ilmiäsu voi olla samanlainen paikallisalkuisissa ja yleistyneissä epilepsioissa (TAULUKOT 3 ja 5) (3,7,21,24,25,28,30).

Anamnestinen tieto epilepsiatyypistä ja tarvittaessa EEG auttavat tunnistamisessa. Vaikka nämä epilepsiat ovat yleensä hyväennusteisia, voi oireyhtymään huonosti soveltuva lääkehoito altistaa potilaan myös status epilepticukselle (22,34). Univaje ja alkoholista vieroittumisen vaihe altistavat kohtauksille erityisesti näiden oireyhtymien yhteydessä (34). Nuoruusiän myoklonusepilepsiaan on liitetty myös neuropsykologisia piirteitä, jotka voivat altistaa heikolle hoitoon sitoutumiselle ja impulsiivisille lääketäuoille (34).

Laaja-alaisesti hermoverkostoja muuttava tai vaurioittava syy voi olla yleistyneen tai sekapiirteisen epilepsian taustalla vaikeissa epilepsiamuodoissa, kuten monissa kehitysvam-

mojen sekä mitokondriotautien yhteydessä esiintyvissä epilepsioissa (30,35). Yleistyneitä kohtaustyyppisiä voi esiintyä myös esimerkiksi Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (36). Muun muassa näissä tilanteissa ei aina voida edetä tavanomaisin lääkevalinnoin.

Mikäli epilepsian aiheuttaja, esimerkiksi jokin harvinainen geneettinen oireyhtymä on selvillä, oireyhtymän hoitomahdollisuuksista tai hoidossa huomioitavista tekijöistä on löydettävissä tietoa eri kirjallisuus- ja harvinais-sairautietokannoista (PubMed, Orphanet). Erikoiseen oireeseen voi löytyä erotusdiagnostisesti käyttökelpoinen lisätieto tietokantojen oireyhtymäkuvauksesta.

Spesifisen etiologian selvittäminen ei aina ole mahdollista, mutta jos tunnistus onnistuu, se voi auttaa epilepsian hoitomahdollisuuksien laajentamisessa päivystystilanteissakin. Potilaan riskitietoihin tulisi kirjata, mikäli harvinaisen etiologian vuoksi tulisi välttää jotain tiettyä hoitoa, esimerkiksi fosfenytoinin antamista Unverricht–Lundborgin tautia sairastavalle.

Ydinasiat

- ▶ Viiveetön hoito ja hoitoketjun jokaisen vaiheen onnistuminen ovat pitkittyneen epilepsiahoituksen saaneen potilaan ennusteen kannalta keskeisiä tekijöitä.
- ▶ Toimipaikkakohtainen selkeä status epilepticuksen hoitoprotokolla tehostaa hoitoa ja parantaa potilaan ennustetta.
- ▶ Epilepsian ja kohtausten tyyppi, etiologia ja potilaan liitännäissairaudet tulisi huomioida hoidossa ja lääkevalinnoissa myös päivystystilanteissa.

Päivystyshoidon jälkeen

Viiveettömän lääkehoidon lisäksi on keskeistä selvittää pitkittyneen tai tiheästi toistuvan kohtauksen syy ja mahdollisuudet estää sen toistuminen. Muun muassa päihteiden käyttö ja lääkehoitoon sitoutumattomuus yhdistyvät epilepsiapotilaiden päivystyshoidon tarpeeseen (10). Päivystyskäyntien toistuessa erotusdiagnostiikan uudelleen pohtiminenkin on tärkeää, sillä huonon hoitovasteen taustalla voivat olla epilepsiaiksi tulkitut sydänperäiset tai toiminnalliset kohtaukset (37).

Epilepsiapotilaan sairauskertomuksesta tulisi löytyä polikliinisessä hoitoyksikössä tehty hoitosuunnitelma, jonka mukaisesti voidaan edetä myös päivystysarvion yhteydessä, esimerkiksi tehostaa hoitoa portaittain. Lääkeyhdistelmällä, jolla status epilepticus on saatu hallintaan akuuttivaiheessa, kannattaa yleensä jatkaa lähikuukausien ajan. Nopeat lääkemuutokset voivat altistaa kohtausrelapseille, ja status epilepticuksen sairastaneiden potilaiden uuden status epilepticuksen riski on eri tutkimuksien mukaan suurentunut 13–37 % (38).

Vaikeahoitoisen status epilepticuksen hoito jatkuu yleensä päivystysyksiköstä tehovalvontatasoiseen hoitoon. Anestesiahoidon ohella epilepsian peruselämyksen jatkuminen ja tehostaminen tulee varmistaa. Heti, kun se on mahdollista, siirrytään kaikkien lääkevalmisteiden antamiseen tabletti- tai liuosmuodossa (suun

tai nenä-mahaletkun kautta), millä vähennetään merkittävästi lääkehoitojen kustannuksia (TAULUKKO 3) (3,7,21,25,28).

Vaikean epilepsian yksikköä tulisi konsultoida kun epilepsia todetaan (Vaikean epilepsian koordinaatiotyöryhmä). Pitkittänyt kohtaus voi edellyttää kiireellistä etenemistä erityistutkimuksiin ja hoitoihin, jolloin tarvitaan yliopistosairaalan erityisvastuualueen vaikean epilepsian vastuuyksikön osallistumista arviointiin ja hoitoon (15). HUS:n alueella käytettiin vuosina 2015–2018 aikuispotilaiden pitkittyneiden kohtausten hoidossa epilepsia-kirurgiaa, vagusstimulaatiota (VNS) tai aivojen syvästimulaatiota (DBS) neljä kertaa. Ketogeeninen ruokavalio käynnistettiin kerran.

Lopuksi

Pitkittyneen epilepsiahoituksen hoidon osalta vertailevaa näyttöä eri lääkkeiden tehosta on toistaiseksi vain vähän (Käypä hoito). Osassa neurologisista yksiköistä on päädytty painottamaan lääkeaineen siedettävyyttä, helppokäyttöisyyttä ja yhdistettävyyttä muihin lääkkeisiin. Myös lääkeannokset huomioivan alueellisen hoitoprotokollan laatiminen ja noudattaminen parantaa potilaiden ennustetta (39). Epilepsia-kirjon tuntemuksen ja hoitomahdollisuuksien laajetessa lisääntyvät myös vaatimukset eri epilepsiatyyppien tunnistamisesta ja toimintamenetelmien kehittämisestä päivystyksessä.

Tutkimusten myötä status epilepticuksen hoitokäytännöt saattavat tulevaisuudessa tehostua. Yhdistelmähoito (esimerkiksi bentsodiatsepiini, ketamiini ja laskimoon annettava epilepsialääke) ensimmäisistä lähtien saattaa osoittautua lääkeaineiden peräkkäin antamista tehokkaammaksi (40). Lisäksi ketamiinin käyttö todennäköisesti lisääntyy vaikeahoitoisen status epilepticuksen yhteydessä sen suotuisan vaikutusprofiilin, vähäisten sydän- ja verisuonihaittojen sekä neuroprotektiivisen vaikutuksen vuoksi (41). Lisätutkimuksista saatavan tiedon hyödyntäminen edellyttää kuitenkin nykyisten hoitoprotokollien käytännön ongelmakohtien ja viiveiden työstämistä sekä vielä parempaa vakiinnuttamista eri hoitopisteisiin. ■

KIRJALLISUUTTA

- Aranda A, Fuocart G, Ducasse J, ym. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. *Epilepsia* 2010;51:2159–67.
- Kämppi L, Mustonen H, Kotisaari K, ym. The essence of the first 2,5 hours in the treatment of generalized convulsive status epilepticus. *Seizure* 2018;55:9–16.
- Epilepsiat (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 [päivitetty 3.12.2014]. www.kaypahoito.fi.
- Syvertsen M, Koht J, Nakken KO. Prevalence and incidence of epilepsy in the Nordic countries. *Tidskr Nor Lefegforen* 2015;135:1641–5.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, ym. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;6:1069–77.
- Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, ym. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: a systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:17–26.
- Epileptinen kohtaus (pitkittynyt; status epilepticus). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lastenneurologinen Yhdistys ry:n ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 [päivitetty 30.5.2016]. www.kaypahoito.fi.
- DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, ym. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029–35.
- Girof M, Hubert H, Richard F, ym. Use of emergency departments by known epileptic patients: an underestimated problem. *Epilepsy Res* 2015;113:1–4.
- Hao X, Goldberg D, Kelly K, ym. Uncontrolled epilepsy is not necessarily the same as drug-resistant epilepsy: differences between populations with newly diagnosed epilepsy and chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29:4–6.
- Bloechliger M, Ceschi A, Rüegg S, ym. Lifestyle factors, psychiatric and neurologic comorbidities, and drug use associated with incident seizures among adult patients with depression: a population-based nested case-control study. *Eur J Epidemiol* 2016;11:1113–22.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, ym. A definition and classification of status epilepticus – report of the ILAE Task Force on classification of status epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515–23.
- Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015;14:615–24.
- Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, ym. Epidemiology of status epilepticus in adults: a population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia* 2019;60:53–62.
- Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011;34:2808–18.
- Kantanen Am, Kälviäinen R, Parviainen I, ym. Predictors of hospital and one-year mortality in intensive care patients with refractory status epilepticus: a population-based study. *Crit Care* 2017;21:71.
- Chen B, Choi H, Hirsch LJ, ym. Prevalence and risk factors of seizure clusters in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2017;133:98–102.
- Haut SR. Seizure clusters: characteristics and treatment. *Curr Opin Neurol* 2015;28:143–50.
- Glauser T, Shinnar S, Gloss D, ym. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016;16:48–61.
- Kämppi L, Mustonen H, Soinala S. Analysis of the delay components in the treatment of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2013;19:10–8.
- Kälviäinen R, Reinikainen M. Management of prolonged epileptic seizures and status epilepticus in palliative care patients. *Epilepsy Behav, julkaistu verkossa* 24.5.2019. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.04.041.
- Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2006;129:1281–92.
- Mäkinen J, Peltola J, Rainesalo S. Aikuisten epilepsian lääkityksen valinnat. *Suom Lääkäril* 2017;72:1418–21.
- Fanta S, Tapiola T, Backman J. Fenytoiinin, karbamatsepiinin ja valproaatin farmakokinetiikan ongelmakohtia. *Duodecim* 2017;133:1763–72.
- Läketietokanta. Kustannus Oy Duodecim. <https://terveysportti.fi/apps/laake/>.
- Lääkeinteraktio-tietokanta: inxbase. Kustannus Oy Duodecim. <https://terveysportti.fi/terveysportti/interaktio.inxbase.koti>.
- Lääkeaineiden haitta- ja vaikutus-
- kanta: riskbase. Kustannus Oy Duodecim. <https://terveysportti.fi/terveysportti/interaktio.inxbase.koti>.
- Patel SI, Birnbaum AK, Cloyd JC, ym. Intravenous and intramuscular formulations of antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2015;29:1009–22.
- Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, ym. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med* 2019;381:2103–13.
- Finsterer J, Scorza FA. Effects of antiepileptic drugs on mitochondrial functions, morphology, kinetics, biogenesis, and survival. *Epilepsy Res* 2017;136:5–11.
- Keizer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016;15:106–15.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, ym. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs. *JAMA Neurology* 2018;75:279–86.
- Bosak M, Sllowik A, Kacorzyk R, ym. Implementation of the new ILAE classification of epilepsy into clinical practice. A cohort study. *Epilepsy Behav* 2019;96:28–32.
- Yacuban EM. Juvenile myoclonic epilepsy: challenges on its 60th anniversary. *Seizure* 2017;44:48–52.
- Devinsky O, Asato M, Camfield P, ym. Delivery of epilepsy care to adults with intellectual and developmental disabilities. *Neurology* 2015;85:1512–21.
- Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, ym. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol* 2017;16:311–22.
- Wardrope A, Newberry E, Reuber M. Diagnostic criteria to aid the differential diagnosis of patients with transient loss of consciousness: a systematic review. *Seizure* 2018;61:139–48.
- Sculier C, Gainza-Lein M, Fernandez IS. Long-trem outcomes of status epilepticus: a critical assessment. *Epilepsia* 2018;59:155–69.
- Braun J, Gau E, Revelle S, ym. Impact of non-guideline-based treatment of status epilepticus. *J Neurol Sci* 2017;382:126–30.
- Niquet J. Simultaneous triple therapy for the treatment of status epilepticus. *Neurobiol Dis* 2017;104:4–9.
- Rosati A, Ilvento L, L'Erario M, ym. Efficacy of ketamine in refractory convulsive status epilepticus in children: a protocol for a sequential design, multicentre, randomised, controlled, open-label, non-profit trial (KETASER01). *BMJ Open* 2016;6:e011565.

SUMMARY**Managing epilepsy in the emergency department**

Patients with epilepsy are referred to the emergency department due to the first, prolonged, recurring or complicated seizure. Prompt and properly targeted treatment may prevent the situation from developing into status epilepticus (SE). Adherence to a streamlined treatment chain and protocol are important prognostic factors. Drug treatment adjusted to the seizure type, potentially unknown etiology and epilepsy syndrome should be chosen rapidly while taking into account comorbidities and associated therapies of the patient. Intractable epilepsy is an indication for consultation of an epileptology unit and in cases of super-refractory SE, urgent consultation is recommended.

LEENA KÄMPPI, LT, neurologian erikoislääkäri

HUS, Neurokeskus, Epilepsia Helsinki

SIRPA RAINESALO, dosentti, neurologian erikoislääkäri

TAYS, neuroalat ja kuntoutus

REINA ROIVAINEN, dosentti, neurologian erikoislääkäri

HUS, Neurokeskus, Epilepsia Helsinki

VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Leena Kämpö: Luento-/asiantuntijapalkkio (UCB, Merck), hankkeet (Vaikean epilepsian kansallisen koordinaatiotyöryhmän varajäsen), muut sidonnaisuudet (tutkija, Sage Therapeutics)

Sirpa Rainesalo: Luento-/asiantuntijapalkkio (UCB), luottamustoimet (Kansallisen neurokeskuksen valmistelevan työryhmän jäsen), hankkeet (Kansallisen neurokeskuksen valmistelevan työryhmän jäsen), muut sidonnaisuudet (tutkija lääketutkimuksessa Parexel, UCB Pharma)

Reina Roivainen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Eisai, UCB, Orion, Sandoz, Epilepsialiitto), hankkeet (Vaikean epilepsian kansallinen koordinaatiotyöryhmä)