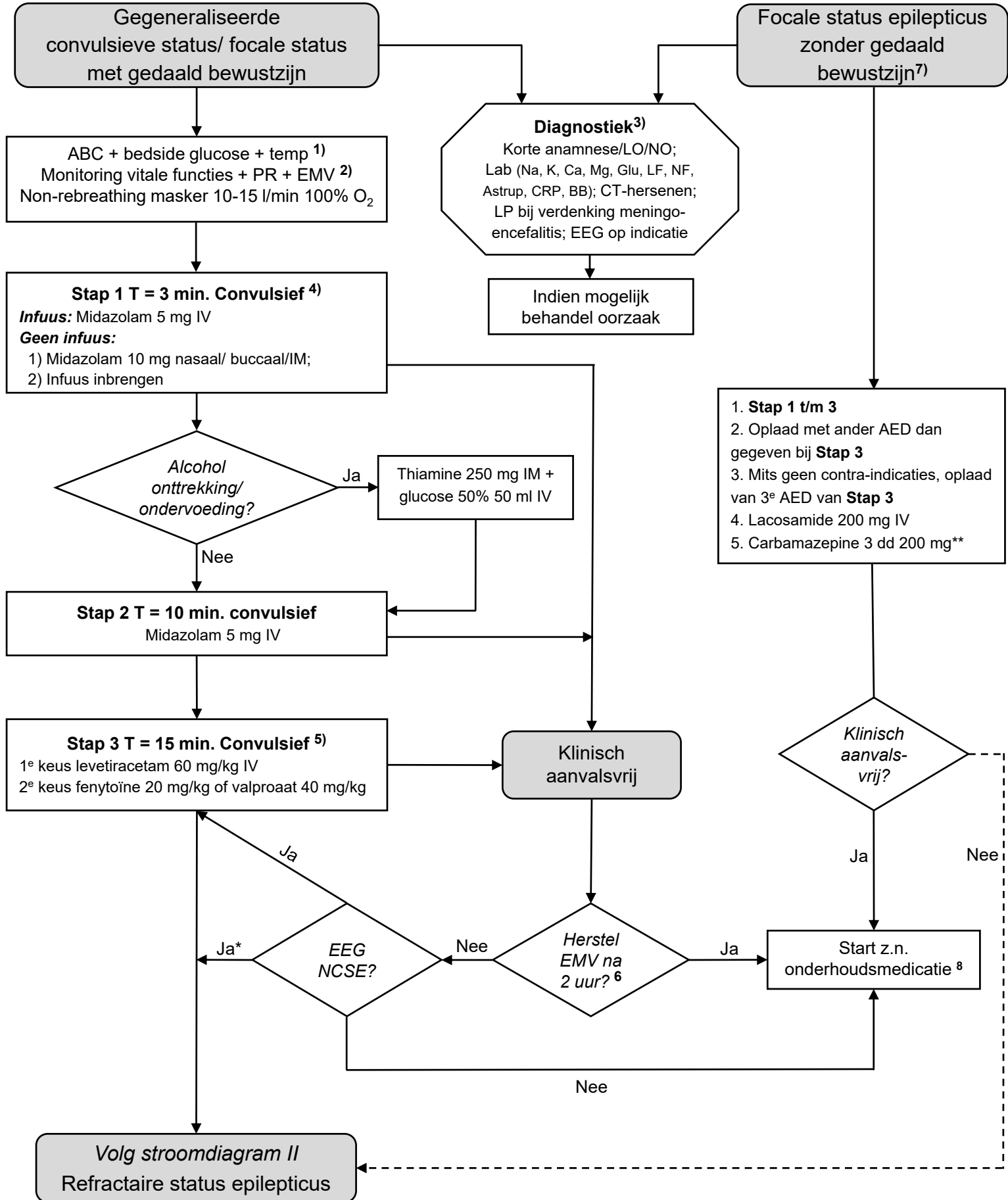


Status epilepticus bij volwassenen

Stroomdiagram I

S.I.W. van de Stadt
M.J. Titulaer
J.M. de Vries
Revisie 15-05-2023



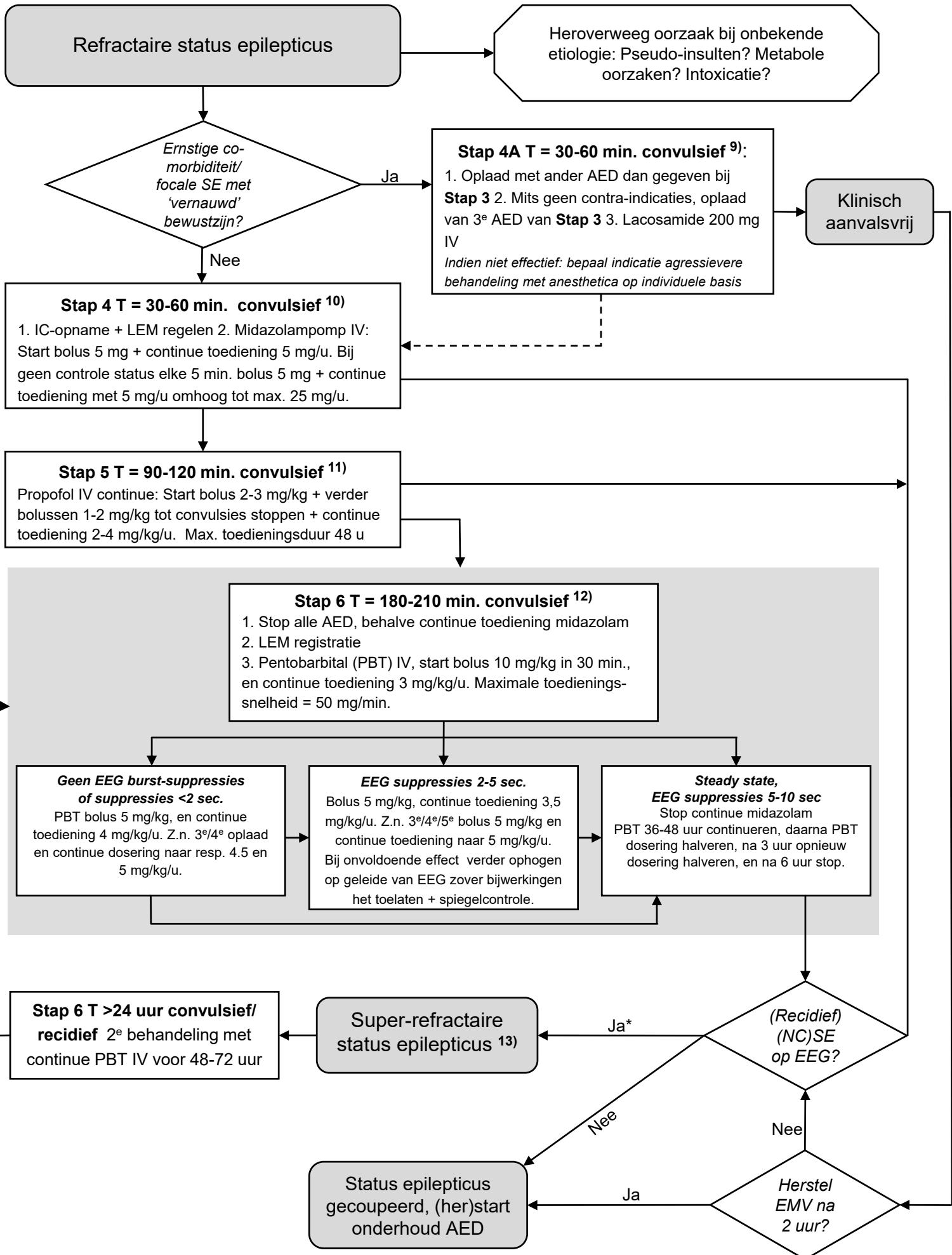
* Als patiënt reeds IV is opgeladen met een anti-epilepticum

** Gecontra-indiceerd bij oncologische patiënten die chemotherapie gebruiken

Status epilepticus bij volwassenen: (Super-)Refractaire status

S.I.W. van de Stadt
M.J. Titulaer
J.M. de Vries
Revisie 15-05-2023

Stroomdiagram II

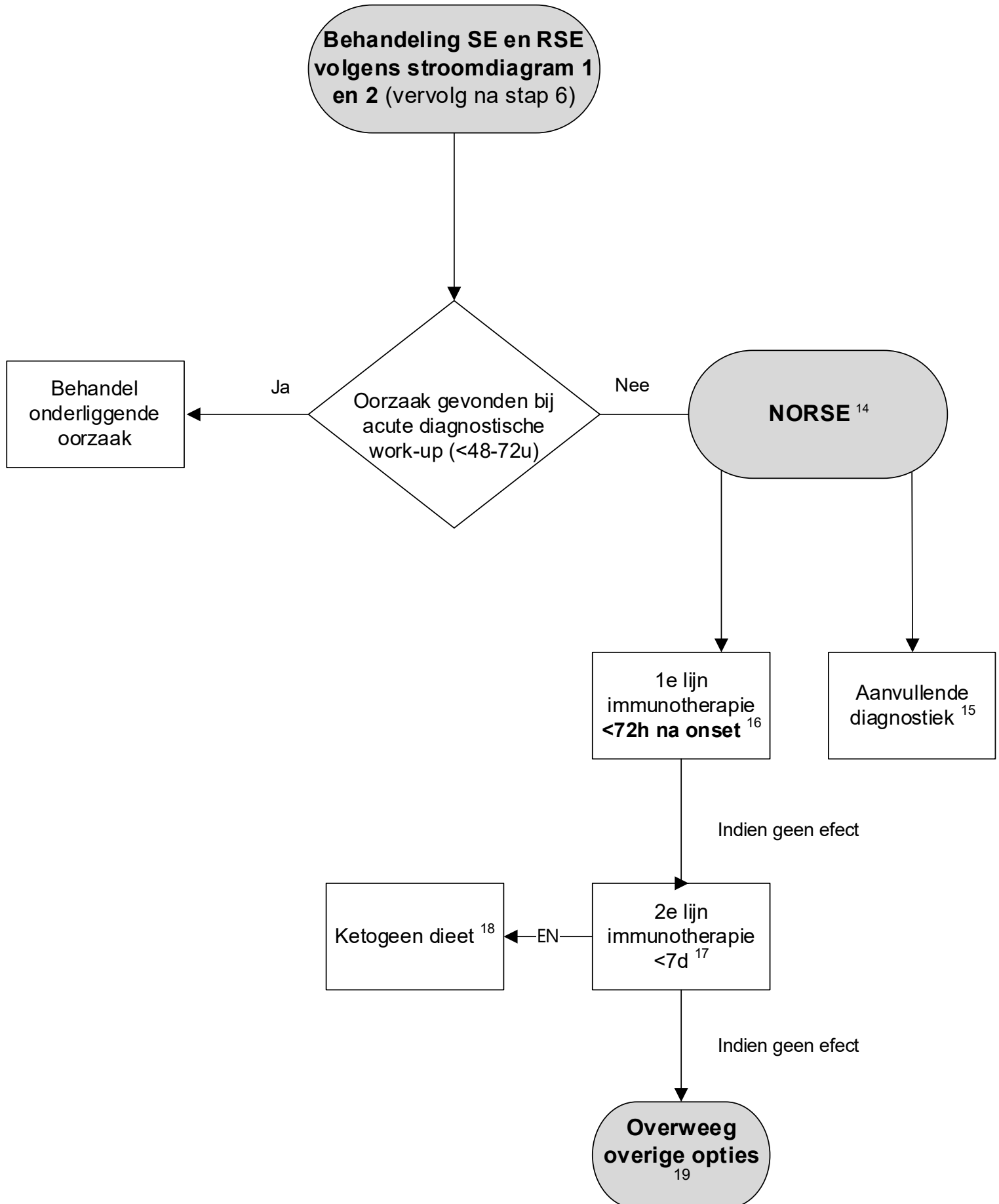


* Als behandelStap 5 nog niet doorlopen, start met behandelStap 5

Status epilepticus bij volwassenen: (Super-)Refractaire status

Stroomdiagram III

S.I.W. van de Stadt
M.J. Titulaer
J.M. de Vries
Revisie 15-05-2023



Status epilepticus bij volwassenen

Toelichting stroomdiagram I

1. Stabilisatie van de vitale functies (**ABC + glucose + temp.**); eerste opvang door AIOS Neurologie, SEH arts en zo nodig anesthesist/intensivist (indien A, B, of C bedreigd):

- **A** Ademweg → Vrij? Cave aspiratie: patiënt in stabiele zijligging leggen (niet bij traumapatiënten); zuig mondkeelholte uit met dikke sonde. Plaats evt. een Mayotube.
- **B** Ademhaling → Sat., ademfrequentie, thoraxexcursies, 10-15 l/min 100% O₂ via non-rebreathing masker. Masker en ballon klaar (laten) leggen. Start beademing bij onvoldoende oxygenatie en/of ventilatie. Ga zo nodig over tot intubatie.

N.B. In de acute fase bij een respiratoir stabiele patiënt met een verlaagde EMV van < 8 is het verantwoord om af te wachten of intubatie daadwerkelijk noodzakelijk is. Dit omdat bij adequate coupering het bewustzijn snel (< 2 uur) kan verbeteren als dit het gevolg is van de epileptische aanval danwel medicatie-effect. Bij een persisterende status/verlaagde EMV dient de patiënt uiteraard wel geïntubeerd te worden.

- **C** Circulatie → Controleer HF, pulsaties, capillary refill, RR. Geef bij hypotensie of tekenen van shock 500 ml NaCl 0,9 % in 15 min, z.n. herhalen op geleide van de bloeddruk en pols.
- **Bedside glucose** → Bij hypoglycemie: glucose 10% 2 ml/kg als bolus IV, waarna onderhoudsinfuus glucose 5%. NB bij indicatie Thiamine, dit voor glucose toedienen.
- **Temp.** Geef bij hyperthermie paracetamol 1000 mg IV of rectaal met onderhoud 4 dd 1000 mg oraal.

2. Monitoring: ECG, RR, respiratie, pulse-oxymeter, EMV en pupilreacties.

3. (Hetero-)anamnese: korte (neurologische) voorgeschiedenis, epilepsie? anti-epileptica (AED) gebruik? Therapietrouw? Diarree, braken? Welke medicatie is er reeds gegeven voor de huidige aanval? Duur van de aanval? Trauma? Koorts? Alcohol/drugsmisbruik? Intoxicatie?

Neurologisch/ lichamelijk onderzoek: Type epileptisch insult (gegeneraliseerd convulsief/focaal)? Focale afwijkingen? PR, oogstand, nystagmus? Meningeale prikkeling? Huidafwijkingen (petechiën, purpura)? focus bij koorts?.

Laboratorium onderzoek: Naast genoemd bloedonderzoek op indicatie (zie ook diagnostiek NORSE stroomdiagram III): Bloedkweken, spiegels AED (zie: <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/laboratorium-diagnostiek/bepalingenwijzer>), toxicologie- / metabole screening (lactaat, pyruvaat, FGF-21, ammoniak), danwel neuronale en paraneoplastische antistoffen.

Beeldvorming: Couperen van de status heeft voorrang boven het verrichten van beeldvorming. Beeldvorming is geïndiceerd als de etiologie onduidelijk is. In de acute setting heeft het verrichten van een CT-hersenen de voorkeur. Als de patiënt stabiel is, wordt zonodig een MRI-hersenen gemaakt.

EEG: Direct een diagnostisch EEG is geïndiceerd als er klinisch moeite bestaat met differentiëren tussen pseudo-insulten, gegeneraliseerde status epilepticus, focale status met een verlaagd bewustzijn, non-convulsieve status epilepticus (NCSE) of andere pathologie.

Disclaimer

1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attendering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

Lumbaal punctie: Bij verdenking op een meningo-encefalitis of bij onbekende etiologie bestaat er een indicatie voor liquor diagnostiek. De lumbaalpunctie dient na de beeldvorming verricht te worden mits er geen contra-indicaties bestaan. Bij sterke verdenking op een meningo-encefalitis wordt er direct gestart met behandeling volgens protocol. De volgende bepalingen in de liquor verrichten: glucose, totaal eiwit, cellen, lactaat, IgG-index, oligoclonale banden, neurotrope virussen, en spijt liquor. Bij celreactie of klinische verdenking op meningo-encefalitis liquor kweken en grampreparaat. Bij normale liquor en ontbreken oorzaak status neuronale en paraneoplastische antistoffen bepalen (zie punt 16 van stroomdiagram III: NORSE).

4. Midazolam 5 mg IV toedienen. Bij ontbreken van een intraveneuze toegang midazolam 10 mg nasaal/buccaal toedienen. Cave ademdepressie bij meer dan in totaal 2 doses benzodiazepines (inclusief extramuraal toegediende medicatie). Als er extramuraal reeds midazolam IV is gegeven, dit mee laten tellen in het behandelstappenplan. Als extramuraal de middelen ter coupering intranasaal/rectaal zijn toegediend, kan er maximaal nog twee keer midazolam IV toegediend worden.

5. Bij deze stap kan gekozen worden om met levetiracetam, natriumvalproaat of fenytoïne te couperen. De effectiviteit is vergelijkbaar. De keuze baseren op bijwerkingenprofiel in combinatie met patiëntkenmerken en bij voorkeur niet opladen met hetzelfde middel als patiënt daar reeds in maximale dosering onderhoud van gebruikt.

- Opladen met levetiracetam 60 mg/kg IV in minimaal 15 min (max. dosering 4500 mg, concentratie van infuus max. 15 mg/ml). Gangbaar is om 4500mg=45 ml toe te voegen aan infuuszak van 250ml. Bij gebruik van hoge doseringen onderhoudsmedicatie (bv 2dd1500mg) niet de max. dosering van 4500mg overschrijden (dus dan opladen met max. 1500mg) of kiezen voor een alternatief oplaad AED als dat mogelijk is.

- **Of** opladen met valproaat 40 mg/kg IV als bolusinjectie onverdund in 10 min (NB toediening dient gegeven te worden door de arts) (max. 3000 mg). Bij gebruik van hoge doseringen onderhoudsmedicatie (bv 2dd1.000 mg) niet de max. dosering van 3000 mg overschrijden (dus dan opladen met max. 1000 mg) of kiezen voor een alternatief oplaad AED als dat mogelijk is. Bij een focale status epilepticus zonder gedaald bewustzijn is het advies om valproaat 40 mg/kg IV toegevoegd aan 50-100 ml NaCl 0,9% of glucose 5% in ca. 60-90 min. met een maximale infuussnelheid van 20 mg/min. Valproaat is gecontra-indiceerd bij leverziekte, trombocytopenie, metabole/mitochondriële aandoeningen (POLG-mutatie). Bij relatief jonge patiënten met een status epilepticus met onbekende oorzaak met name bij een focaal of myocloon begin is het geven van valproaat gecontra-indiceerd totdat een mitochondriële aandoening is uitgesloten.

- **Of** opladen met fenytoïne 20 mg/kg in minimaal 100cc NaCl 0,9% via een goedlopend infuus onder RR/ECG-bewaking op SEH/AKV/neuro-highcare/intensive-care in ca. 45 min met een maximale inloopsnelheid van 50 mg/min (KIS protocol handboek parenteralia: fenytoïne). Bij ouderen is het advies om een inloopsnelheid van maximaal 30 mg/min aan te houden. Cave hartritmestoornissen of hypotensie. Bij optreden van ritmestoornissen toediening staken en op halve infusie snelheid hervatten. Bij optreden van bradycardie aanvullend atropine 1 mg IV toedienen, zo nodig herhalen. Gecontra-indiceerd bij overgevoeligheid of pre-existente hartritmestoornissen. Relatief gecontra-indiceerd bij nier-, leverfunctiestoornissen en hypoalbuminemie.

6. Wanneer de patiënt klinisch aanvalsvrij is, maar er 2 uur na het eerste insult geen herstel van bewustzijn optreedt is de kans op een NCSE, danwel status met subtiele verschijnselen reëel. Er dient dan met spoed een EEG aangevraagd te worden om te differentiëren tussen een NCSE en een verlengde post-ictale fase, medicatie-effect/intoxicatie, metabole encefalopathie of psychiatrische stoornis.

7. Bij behandeling van een focale status zonder verlaagd bewustzijn kan na **Stap 1 t/m 3** in het stroomdiagram eerst geprobeerd worden te couperen met een oplaad van een ander AED zoals genoemd bij **Stap 3** en mits geen contra-indicaties oplaad met het derde AED. Als de behandeling alsnog faalt, is lacosamide IV een goede add-on, met als oplaaddosering 200 mg, na 12 uur gevolgd door 2 dd 100 mg gedurende de eerste week (contra-indicatie is tweede- of derdegraads AV-blok).

Indien dit de focale status niet coupeert, ter overweging starten met carbamazepine mits de EMV score maximaal is, de vitale functies van de patiënt niet bedreigd zijn en het geen oncologische patiënt met chemotherapie betreft. In dat geval wel lacosamide onderhoud staken, omdat dit ook een Na⁺ kanaal blokker is. Naast geneesmiddelen interacties met diverse chemotherapeutica, heeft carbamazepine interacties met vele medicamenten, het is daarom van belang deze te controleren. Startdosering 3 dd 200 mg oraal, in de dagen daarna zonodig ophogen tot maximaal 3 dd 400 mg.

Bij een focale status zonder gedaald bewustzijn is het van belang om terughoudend te zijn met het gebruik van hoog gedoseerde benzodiazepines of anesthetica om intubatie en beademing te voorkomen. Bij refractaire patiënten kan de behandelaar de afweging maken toch met een lage dosis continue midazolam toediening IV te starten om de status te couperen (**Stap 4** in stroomdiagram II; tweede paragraaf bij 10).

8. Ga door met AED dat succesvol was bij couperen. Indien een ander AED voor langdurig onderhoud geschikter is, is het advies dit poliklinisch om te zetten.

Toelichting stroomdiagram II: (Super-)Refractaire status

9. Bij patiënten met ernstige co-morbiditeit met een (relatieve) contra-indicatie voor anesthetica en/ opname op de intensive care en patiënten met een focale status epilepticus met een enigszins veranderd bewustzijn (minimale comascore van E3M6V4) is het advies om eerst te pogen de status te couperen middels behandeling met een oplaad van een 2^e of 3^e IV oplaad AED welke nog niet gegeven is bij **Stap 3**. Vervolgens is lacosamide IV een goede add-on (zie punt 8 van de toelichting voor dosering en contra-indicaties). Als de status daarna niet gecoupeerd is, is het aan de behandelend arts om op individuele basis een afweging te maken voor of tegen een agressieve behandeling inclusief geïnduceerd coma.

10. Bij de behandeling van een gegeneraliseerde status epilepticus met indicatie tot start van continue toediening midazolam IV is er een indicatie voor opname op de intensive care en zo nodig zal de patiënt geïntubeerd worden. Bij lagere doseringen tot 10 mg/u met stabiele vitale parameters, kan patiënt (initieel) behandeld worden op de neuro high-care, stel hierbij wel altijd de IC vast op de hoogte. Start met toediening midazolam via pomp met bolus van 5 mg IV en vervolgens continue toediening van 5 mg/u IV. Als de status epilepticus niet gecontroleerd is, iedere 5 min bolus van 5 mg IV en continue

toediening met 5 mg/u ophogen tot maximaal 25 mg/u. Langdurige EEG monitoring (LEM) aanvragen als epileptische aanvallen en/of bewustzijn klinisch onvoldoende te beoordelen zijn.

Bij patiënten met een focale status epilepticus met intact of minimaal verlaagd bewustzijn (\geq E3M6V4) kan gestart worden met continue toediening van midazolam IV op de afdeling neurologie met continue saturatie meting en geregeld monitoring van EMV en vitale parameters. Start met midazolam bolus IV van 2.5 mg IV (door de arts), en vervolgens continue toediening van 2.5 mg/u IV. Als de status epilepticus niet gecontroleerd is, elke 5-30 min verder ophogen, beginnend met een bolus van 2.5 mg IV (door de arts) en continue toediening met 2.5 mg/u ophogen tot maximaal 10 mg/u. Doseringen boven de 10 mg/uur op de afdeling neurologie zijn uitzonderlijk en alleen verantwoord als deze geleidelijk zijn opgebouwd. Zij vereisen goede controle van de patiënt.

11. Start propofol met bolus 2-3 mg/kg IV daarna verdere bolussen 1-2 mg/kg tot convulsies stoppen dan continue toediening met 2-4 mg/kg/u. Als na meerdere bolussen en een maximale continue toediening propofol op 4 mg/kg/u in combinatie met hoge dosering continue toediening midazolam de status niet gecoupeerd is, dient bij het ontbreken van contra-indicaties gestart te worden met een pentobarbital coma.

12. Controleer afwezigheid van contra-indicaties voor pentobarbital coma (leverfalen, mitochondriële ziekte, porfyrie, cardiale comorbiditeit, relatief: hemodynamische instabiliteit). Alle AED, inclusief propofol, moeten bij start van pentobarbital coma gestaakt worden. Alleen midazolam continueren en pas staken als burstsuppressie is bereikt op LEM. Pentobarbital alleen geven in combinatie met LEM-registratie. Pentobarbitalnatrium 50 mg/ml oplossing voor intraveneuze toediening, max. toedieningssnelheid = 50 mg/min (KIS-protocol pentobarbital). Oplaad 10 mg/kg in 30 min. (bij twijfel over hemodynamische stabiliteit start met 5 mg/kg), als na oplaad onvoldoende effect, 2e oplaad van 5 mg/kg in 30 min. Daarna continue toediening 3 mg/kg/u. Als steady-state (= 5-10 sec. durende suppressies) niet bereikt is, zal de dosering pentobarbital verder getitreerd worden op geleide van het EEG beeld met opnieuw elke 30 min. 3e/4e/5e oplaad van 5 mg/kg en continue dosering met 0.5-1 mg/kg/u ophogen tot maximaal 5mg/kg/uur. Als de steady-state bereikt is, het pentobarbitalcoma minimaal gedurende 36-48 uur adequaat continueren. Na 36-48 uur adequaat pentobarbitalcoma kan continue dosering gehalveerd worden, na 3 uur opnieuw gehalveerd en na 3 uur gestaakt.

Spiegelcontroles zijn niet standaard geïndiceerd. Bij patiënten waarbij meerdere oplaaddoseringen en een continue toediening van 5 mg/kg/u niet tot effectieve coupering van de status leidt, is spiegelbepaling geïndiceerd om te beoordelen of de spiegel in de therapeutische range ligt van 20-40 mg/l of dat er sprake is van snelle metabolisering als gevolg van enzyminductie in de lever, of juist sprake van toxische spiegels. De tweede indicatie voor spiegelcontrole is een uitgesproken suppressiebeeld: Spiegel van 40-80 mg/l mogen geaccepteerd worden mits er geen sprake is van hemodynamische instabiliteit of toxiciteit (bepaal propyleenglycol iom apotheek) en een verlaging van de continue dosering leidt tot niet adequate instelling van het pentobarbitalcoma.

Tijdens laatste stap van afbouwen alvast starten met anti-epilepticum dat het meest effectief geacht was, IV toegediend kan worden en waarbij spiegelcontrole mogelijk is (levetiracetam of valproaat). Contactgegevens laboratorium apotheker *835928 of tijdens diensturen de dienstdoende apotheker, welke te bereiken is via de centrale (*990).

13. Bij opnieuw optreden van status epilepticus, kan een tweede en eventueel derde periode van barbituraten coma worden overwogen met een duur van 48-72 uur. Daarnaast zijn er andere toegepaste therapieën voor de behandeling van een super-refractaire status (**Tabel II**). Als er tot dusverre geen oorzaak gevonden is voor de status epilepticus, dan wordt er gesproken van 'new-onset refractory status epilepticus (NORSE)', ga dan naar **stroomdiagram III**.

Toelichting stroomdiagram III: NORSE

14. 'New-onset refractory status epilepticus (NORSE) is een klinische diagnose en kan worden gesteld bij patiënten zonder een voorgeschiedenis van epilepsie of andere neurologische ziekten waarbij sprake is van een refractaire status epilepticus zonder een structurele, toxische of metabole oorzaak gevonden bij acute work-up (<24-48u).

15. Bij patiënten met NORSE wordt geadviseerd de volgende diagnostiek te verrichten naast de eerder verrichte diagnostiek bij **stap 3**

Alle patiënten

- Bloedonderzoek
 - o auto-immuun: NMDAR, GABA_BR, CASPR2, LGI1, GlyR, GAD65, IHC, PNS-blot, MOG, anti-TPO, ANA, ANCA, sIL2R.
 - o infectieus: viraal (HIV, HSV, enterovirus, SARS-CoV2) bacterieel (banale kweek, syphilis, C. pneumonia, B. Henselae, M. Pneumonia, Shigella, C. Burnettii (Q-koorts), C. psittaci) De laatste twee alleen in overleg met MMIZ
 - o overweeg in de acute fase mitochondrieel DNA onderzoek (POLG) (cito 15 werkdagen), WES epilepsie heeft in de acute fase geen behandelconsequentie, het is wel verstandig om een EDTA spijtbuis op te slaan.
- Liquoronderzoek
 - o zoals standaard bij stap 3 herhalen
 - o Auto-immuun: NMDAR, GABA_BR, AMPAR en GFAP
- MRI-hersenen met contrast, DWI en SWI (evt MRA/V, black blood)
- Tumorscreening: CT-thorax/abdomen
 - o Bij vrouwen in vruchtbare leeftijd echo/MRI-bekken
 - o Bij mannen <45 jaar echo testis
 - o Bij patiënten ≥45 jaar en tumorscreening negatief dan PET-CT total body en bij vrouwen ook mammografie
 - o Bij refractair beeld en/of bij relapse de tumorscreening na 3 maanden herhalen

Specifieke patiëntengroepen

- Immungecompromiteerde patiënten: serum en liquor volgens immungecompromiteerden protocol
- Bij verdenking systeemziekte: CT-thorax/abdomen, danwel PET-CT total body + ICC immunoloog.

- Verdenking op 'inborn error of metabolism' (inclusief mitochondriële aandoening): metabole basisdiagnostiek in bloed en urine, lactaat/pyruvaat, FGF-21, ammoniak + ICC metabole ziekten.
- NORSE en MRI afwijking: ICC neurochirurgie voor hersenbioptie.
- Bij blijvende onbekende etiologie na aantal dagen tot 1 week MRI-hersenen herhalen.

16. Eerstelijns immuuntherapie

- Als infectieuze oorzaken voldoende zijn uitgesloten middels diagnostiek, dan snel (binnen 72u na onset) behandelen met eerstelijns immuuntherapie
- IV methylprednisolon 1 dd 1000 mg, gedurende 5 dagen), indien gecontra-indiceerd vanwege ernstige infectie IV immuunglobulines (0,4 gram/kg gedurende 5 dagen (maximale dagdosis 35 gram) (zie voor bijwerkingen en contra-indicaties **Tabel II**).

17. Tweedelijns immuuntherapie (in overleg met neuro-immunologie stafid/MDO neuro-immunologie)

- Binnen 7 dagen na onset
- Cyclofosfamide en/of rituximab (zie tekst voor overwegingen)

18. Starten van ketogeen dieet, altijd in overleg met diëtiste. Indien effectief dan ten minste 3 maanden continueren.

19. Als tweedelijns immuuntherapie en ketogeen dieet niet effectief zijn, overweeg dan nog de genoemde opties in **Tabel II**.

Gegeneraliseerde convulsieve status epilepticus bij volwassenen

Locoregionale Richtlijn Erasmus MC, 16 mei 2023 (revisie)

Neurologie:	Dr. S.I.W. van de Stadt, AIOS neurologie, Dr. J.M. de Vries, neuroloog en Dr. M.J. Titulaer, neuroloog
Intensive Care:	Dr. M. van der Jagt, neuroloog-intensivist
Klinische neurofysiologie:	Dr. R. van der Berg, neuroloog-klinisch neurofysioloog
Apotheek:	Dr. N.G.M. Hunfeld, ziekenhuisapotheker

Revisie: 3 jaar, mei 2026

Inleiding en definities

Bij volwassenen wordt er onderscheid gemaakt tussen een convulsieve status epilepticus, een focale status epilepticus met of zonder gedaald bewustzijn en een non-convulsieve status epilepticus.

Tonisch-clonische aanvallen duren meestal korter dan twee minuten en een duur langer dan vijf minuten is ongewoon.[\(1, 2\)](#) Een **gegeneraliseerde convulsieve status epilepticus (GCSE)** wordt gedefinieerd als: 1) een aanval gepaard gaande met trekkingen, die ten minste vijf minuten duurt; 2) twee of meer aanvallen waartussen geen volledig herstel van het bewustzijn optreedt; of 3) een serie van drie of meer tonisch-clonische aanvallen per uur ook als een GCSE beschouwd.[\(1, 3, 4\)](#) De definitie is gebaseerd op het gegeven dat bij een aanvalsduur van vijf tot tien minuten het steeds moeilijker wordt de aanval te couperen en dat sneller couperen tot een betere uitkomst leidt [Klasse I–II].[\(1, 5, 6\)](#) Pathofysiologisch is dit te verklaren doordat tijdens een epileptische aanval het aantal post-synaptische GABA_A-receptoren afneemt, terwijl het aantal glutamaatreceptoren juist toeneemt. Een aanval die al vijf minuten duurt, zal waarschijnlijk lang aanhouden omdat het natuurlijke inperkende mechanisme tekort schiet en de aanval op den duur therapieresistent wordt.[\(7, 8\)](#)

Een **refractaire status epilepticus (RSE)** is een status die langer dan 30 minuten duurt en die niet te couperen is met een combinatie van benzodiazepines in combinatie met een oplaaddosering van een ander anti-epilepticum (AED).[\(9, 10\)](#) Een **super-refractaire status epilepticus (SRSE)** is een status die 24 uur duurt ondanks behandeling of binnen 24 uur of later recidiveert, ongeacht of deze therapie wordt afgebouwd of gestaakt in deze periode.[\(11\)](#)

Een **non-convulsieve status epilepticus (NCSE)** kan vanuit een convulsieve status ontstaan. De klinische verschijnselen van een NCSE variëren van een licht veranderd bewustzijn tot coma. Bij onvoldoende herstel van bewustzijn of als het bewustzijn niet beoordeeld kan worden vanwege de hoeveelheid sederende medicatie die is/wordt toegediend, zal een EEG uitsluitel moeten geven of er sprake is van een NCSE. Een klinische verbetering met EEG response op intraveneuze AED is noodzakelijk om de diagnose NCSE te stellen.[\(12, 13\)](#)

Een **'new-onset refractory status epilepticus'** (NORSE) betreft een (super) refractaire status epilepticus bij een patiënt zonder voorgeschiedenis van epilepsie en waarbij er in de acute work-up

(<24u) geen onderliggende toxische, metabole of structurele oorzaak wordt gevonden. Febrile-infection-related epilepsy syndrome (FIRES) is een subcategorie van NORSE, waarbij de status epilepticus voorafgegaan wordt door een periode van koorts.(14)

Een **focale status epilepticus zonder gedaald bewustzijn** houdt in dat de ictale EEG afwijkingen zich beperken tot een bepaald deel van de hersenen met een aanvalsduur van ≥ 30 minuten. Het komt voor dat een focaal insult secundair generaliseert (spreidt naar bilateraal). Een **focale status epilepticus met gedaald bewustzijn** (voorheen complex partiële status epilepticus genoemd) is soms moeilijk te differentiëren van een gegeneraliseerde status epilepticus, NCSE, post-ictale fase, of andere neurologische en psychiatrische aandoeningen. Ook hier kan een EEG uitsluitsel geven over de aard van de status epilepticus.

Epidemiologie

De GCSE is één van de meest frequent voorkomende acute neurologische aandoeningen. Het is potentieel levensbedreigend, omdat de vitale functies bedreigd worden, dit is in het algemeen niet het geval bij de focale status epilepticus met/zonder gedaald bewustzijn.

De gerapporteerde incidentie van status epilepticus loopt uiteen van 10 tot 40 per 100.000 personen per jaar.(15-17) De incidentie is erg hoog in het eerste levensjaar, daarna daalt deze vervolgens geleidelijk tot op jongvolwassen leeftijd, waar de incidentie het laagst is. Na het 60e levensjaar vindt een sterke toename plaats van de incidentie (U-curve).(18, 19) De in Europa gerapporteerde incidentie van een GCSE bij volwassenen ligt tussen de 3.6-6.6 per 100.000.(15-17, 20)

Etiologie & diagnostiek

De helft van de volwassenen die zich met een status epilepticus presenteert is niet eerder gediagnosticeerd met epilepsie.(21) Als het patiënten betreft die reeds gediagnosticeerd zijn met epilepsie, dan treedt een status epilepticus meestal in het begin van het ziektebeloop op. De oorzaken van een status epilepticus worden vaak ingedeeld in acuut en niet-acuut. Als het gaat om acute pathologie zijn de meest voorkomende oorzaken: cerebrovasculaire aandoeningen (22%), metabole stoornissen (15%) en hypoxie (13%). Als het gaat om niet-acute pathologie zijn dit: lage spiegels van anti-epileptica (34%), laat-symptomatische epilepsie (25%) en alcohol misbruik (13%) (zie ook **Tabel I**).(22)

Bij een de novo status die voorafgegaan werd door cognitieve danwel gedragsveranderingen zonder duidelijke andere etiologie, moet men denken aan auto-immuun encefalitis. Dan is het zinvol om NMDAR, AMPAR en GFAP (liquor), GABA_BR (serum en liquor), CASPR2, LGI1, GlyR, en GAD65, schildklier- en paraneoplastische antistoffen (allen in serum) te bepalen.(23-25) Andere zeldzame oorzaken zijn mitochondriële ziekten, zeldzame infectieziekten, intoxicaties, cerebrale vasculitis al dan niet in het kader van een systeemaandoening en zeldzame genetische oorzaken.(26, 27)

Bij patiënten die behandeld worden met anti-epileptica en zich presenteren met een status epilepticus is het advies om (dal)spiegels te bepalen bij twijfel over therapietrouw van de gebruikte anti-epileptica

en bij gebruik van fenytoïne vanwege de S-vormige relatie tussen de dosering en serumconcentratie, het gebruik van lamitrogine tijdens de zwangerschap en bij verdenking op geneesmiddelen interacties tussen sterk enzym-inducerende anti-epileptica via het co-enzymstelsel van het cytochroom P450 in de lever (fenobarbital, carbamazepine en fenytoïne). Bij valproaat en de nieuwere anti-epileptica is de relatie tussen de spiegelconcentratie en de effectiviteit niet goed vastgesteld [Klasse III].(28)

Als de etiologie van de status onduidelijk blijft, is het van belang om een MRI-hersenen te verrichten, danwel te herhalen. Dit om de onderliggende oorzaak te kunnen duiden, en bij het langdurig bestaan van een status epilepticus om te beoordelen of er cerebrale complicaties zijn opgetreden. Bij een cryptogene NORSE dient uitgebreide auto-immun diagnostiek verricht te worden, aangezien 38% van de patiënten met NORSE uiteindelijk een auto-immun encefalitis blijkt te hebben, aangetoond in een Nederlandse prospectieve studie (ongepubliceerde data). Eerdere retrospectieve studies toonde een lagere prevalentie van 17%-22% in patiënten met een SE. (29)

Tabel I Oorzaken van status epilepticus bij volwassenen(22, 30)

<ul style="list-style-type: none"> • Acuut symptomatisch bij cerebrale pathologie: <ul style="list-style-type: none"> - Herseninfarct/bloeding - Hypoxie bij acute cardiale of respiratoire pathologie - CNS infecties (meningo-encephalitis/cerebraal abces) - Traumatisch hersenletsel - Metabole stoornissen (electrolytstoornissen (Na, Ca, Mg), lever-, nierfunctiestoornissen, hyperammoniëmie, hypo-, of hyperglykemie) - Intoxicatie syndroom/ drugsgebruik - Gebruik convulsieve medicatie (haloperidol, tricyclische antidepressiva, theophylline) - Acuut onttrekkingssyndroom (inclusief onttrekking van AED)
<ul style="list-style-type: none"> • Laat symptomatische epilepsie bij cerebrale pathologie in de voorgeschiedenis
<ul style="list-style-type: none"> • Status epilepticus in het kader van een epilepsie syndroom
<ul style="list-style-type: none"> • Zeldzame oorzaken: <ul style="list-style-type: none"> - Stofwisselingsziekten, bijvb. mitochondriële aandoeningen (polymerase gamma deficiëntie). - Auto-immun encefalitis - Paraneoplastisch neurologisch syndroom
<ul style="list-style-type: none"> • Cryptogeen new-onset refractory epilepsy syndrome (NORSE)

Prognose

De mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met een GCSE en NCSE wordt met name bepaald door de onderliggende etiologie (Tabel I).(31) De gerapporteerde mortaliteitscijfers variëren sterk, maar liggen zo rond de 20% en in het geval van een (S)RSE tussen de 23-48%.(30-32) Gunstige prognostische factoren zijn o.a. jongere leeftijd, epilepsie in de voorgeschiedenis en afwezigheid van coma.(30) Het risico op overlijden is met name hoog bij patiënten met een NCSE in het kader van ernstige cerebrale schade.(33) De directe mortaliteit van de status zelf ligt laag in de Westerse wereld. De hersenen zijn in het algemeen goed bestand tegen een epileptische aanval als deze tijdig wordt gecoupeerd, als de oxygenatie van het brein niet bedreigd wordt, zal cerebrale schade pas na enkele uren optreden.

Echter, bij de meeste patiënten leidt de onderliggende pathologie reeds tot een gecompromitteerde cerebrale perfusie. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat langdurige continue epileptische activiteit kan leiden tot neuronaal verlies als gevolg van excitotoxische schade, cel necrose, en mitochondriële dysfunctie.⁽⁷⁾ Daarnaast kunnen de systemische gevolgen van de status zoals respiratoire insufficiëntie, hyper- of hypoglykemie, hypoxie, lactaat acidose, potentieel gevaarlijke aritmieën, hyperthermie en hypotensie negatieve gevolgen hebben voor de patiënt. Een prognostisch ongunstige voorspeller is dan ook een langere duur van de status.⁽³⁰⁾ Desondanks geldt voor patiënten met een (S)RSE zonder ernstige systemische co-morbiditeit en uiteindelijke controle van de status, dat de langere termijn prognose redelijk tot goed is. Uit twee studies blijkt dat 28% van de overlevende patiënten uiteindelijk een redelijk tot goed herstel laat zien op de langere termijn (modified Rankin scale score ≤ 3).⁽³⁰⁾ De gerapporteerde restverschijnselen betreffen o.a. residuele neurologische uitval, cognitieve stoornissen, en (moeilijk behandelbare) epilepsie. Bij volwassenen is het zeldzaam dat er een recidief optreedt van een (S)RSE in tegenstelling tot kinderen.⁽³⁴⁾ Patiënten met een cryptogene NORSE/FIRES hebben meer kans (>90%) op een gecompliceerd beloop met permanente cognitieve klachten en refractaire epilepsie na opname in vergelijking met non-cryptogene casus.⁽³⁵⁾

Eerste opvang en behandeling

De behandeling van status epilepticus berust op 5 pijlers: 1) stabilisatie van de patiënt (ABC); 2) beëindiging van de status om excitotoxische cerebrale schade te voorkomen; 3) behandeling van de oorzaak; 4) preventie van een recidief; en 5) behandeling van complicaties.

Bij binnenkomst van de patiënt wordt er een korte (hetero-)anamnese afgenomen. Daarna worden de vitale functies veilig gesteld en een eerste middel ter coupering gegeven. Bij de patiënt wordt gericht neurologisch en lichamelijk onderzoek verricht. Vervolgens start het onderzoek naar de oorzaak van de status. Therapie en diagnostiek gaan dus hand in hand bij de initiële opvang (zie stroomdiagram & toelichting). Succesvolle coupering met een benzodiazepine in combinatie met een oplaad van een ander AED ligt bij volwassenen rond de 60% [Klasse II].⁽³⁶⁻³⁸⁾ Het merendeel van de aanvallen die >1 minuut duren zullen in het algemeen niet vanzelf over gaan. Daarom wordt aanbevolen om zo snel mogelijk (bij 3 minuten) al te couperen, de risico's op complicaties zoals een ademdepressie zijn laag en wegen derhalve niet op tegen de te behalen winst.⁽³⁹⁾ Als de status epilepticus hierna niet gecoupeerd is, is de volgende stap om op te laden met een IV anti-epilepticum. Uit onderzoek blijkt dat levetiracetam, valproaat en fenytoïne qua effectiviteit niet van elkaar verschillen⁽⁴⁰⁾. De keuze moet worden gebaseerd op bijwerkingenprofiel in combinatie met patiëntkenmerken. Bij voorkeur niet opladen met hetzelfde middel als patiënt daar reeds in hoge dosering onderhoud van gebruikt. We hebben in deze richtlijn levetiracetam als eerste keus vermeld vanwege de weinige interacties, geen reden tot monitoring en milde bijwerking profiel. Op basis van een uitgebreide review van the American Epilepsy Society Treatments Committee blijken hogere doseringen valproaat en levetiracetam veilig en effectief. Deze doseringen zijn derhalve aangepast in de huidige richtlijn. ⁽⁴¹⁾

Als het resultaat van oplaad levetiracetam, valproaat, danwel fenytoïne onvoldoende is, is er sprake van een RSE. Bij patiënten met een relatieve contra-indicatie voor behandeling met anesthetica vanwege ernstige co-morbiditeit, kan het behandelteam besluiten om eerst één of meerdere tweedelijnsanti-epileptica in afdoende doseringen in korte tijd te gebruiken als 'add-on'. Het doel is om zo intubatie en opname op de intensive care te voorkomen. Op individuele basis zal vervolgens besloten worden of er een indicatie bestaat voor een agressievere behandeling middels anesthetica. Ten aanzien van de keus voor het te starten anestheticum lijkt pentobarbital effectiever te zijn bij het couperen van een RSE in vergelijking met midazolam [Klasse II], echter goede vergelijkende studies ontbreken.⁽⁴²⁾ Omdat continue toediening van midazolam minder hemodynamische bijwerkingen geeft, minder patiënten invasief beademd hoeven te worden en ze sneller herstellen, wordt als eerste stap bij de behandeling van een RSE gestart met continue intraveneuze toediening van midazolam [Klasse II].⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ Nadeel van midazolam is dat er gewenning kan optreden, waardoor de effectiviteit vermindert en de aanvallen recidiveren.^(45, 46)

Als bij maximale intraveneuze continue toediening van midazolam de status niet gecoupeerd wordt of recidiveert, zal eerst gestart worden met continue infusie van propofol. De combinatie van propofol met gelijktijdige toediening van midazolam kan synergistisch werken en een dosis sparend effect hebben. Het gebruik van propofol in vergelijking met een barbituraten coma lijkt niet te verschillen in effectiviteit, gaat met een kortere beademingsduur gepaard en werkt sneller uit, zodat het bewustzijn van de patiënt sneller betrouwbaar beoordeeld kan worden [Klasse II].^(47, 48) Bij ernstig zieke volwassen patiënten is de kans op het optreden van het propofol infusie syndroom (PRIS) laag (<1%) als er geen hoge dosering gedurende lange tijd wordt gebruikt [Klasse II].⁽⁴⁹⁾ De resultaten van een retrospectieve single-center studie zijn meer alarmerend. Van de 31 patiënten met een SE vertoonden 14 (45%) patiënten tijdens behandeling met propofol (tekenen van) PRIS, waarbij bij drie patiënten een acute hartstilstand optrad. Bij deze drie patiënten werden hoge continue doseringen propofol toegediend (range 6.6 – 10.5 mg/kg/u) gedurende één tot vier dagen.⁽⁵⁰⁾ Propofol lijkt dus veilig toegediend te kunnen worden als er een maximale dosering van 4 mg/kg/u wordt gehanteerd en niet langer dan 48 uur wordt behandeld. Als er bij behandeling met propofol toch tekenen van PRIS optreden, dient de behandeling direct gestaakt te worden.

Als er geen effect is van behandeling na meerdere bolussen en continue intraveneuze toediening van 4 mg/kg/u propofol in combinatie met hoge dosering continue toediening met midazolam, dan zal er – bij ontbreken van contra-indicaties – een pentobarbital coma geïnduceerd worden onder continue EEG monitoring (met staken van de propofol). In de huidige richtlijn wordt pentobarbital vervangen door thiopental vanwege de voordelen op het gebied van toxiciteit en interacties van thiopental. ^(41, 51) Bovendien is deze aanpassing in lijn met de landelijke richtlijn en het merendeel van de regionale richtlijnen in Europa.

Behandeling van focale status epilepticus

Bij de behandeling van **focale status epilepticus zonder gedaald bewustzijn** kan initieel het stappen schema gevolgd worden zoals bij de behandeling van een GCSE. Het is zaak om in de regel

terughoudend te zijn met het gebruik van hoog gedoseerde benzodiazepines of anesthetica om intubatie en beademing te voorkomen. Het advies is dan ook om na behandeling met tweemaal toediening van een benzodiazepine in combinatie met een oplaad van een ander AED (**Stap 1 t/m 3** in stroomdiagram I), eerst te pogen de focale status te couperen middels oplaad met een tweede of derde AED zoals genoemd bij **Stap 3**, mits er geen contra-indicaties bestaan. Als behandeling alsnog faalt, is behandeling met lacosamide IV (LCM) een goede add-on [Klasse III].[\(52\)](#)

Ter overweging kan hierna gestart worden met Carbamazepine mits de EMV score maximaal is, de vitale functies van de patiënt niet bedreigd zijn en het geen oncologische patiënt met chemotherapie betreft. Bij refractaire patiënten kan de behandelaar de afweging maken toch met een lage dosis continue midazolam toediening IV te starten om de status te couperen (**Stap 4A** in stroomdiagram II).

Bij de behandeling van **focale status epilepticus met gedaald bewustzijn** is het onduidelijk of dezelfde voortvarendheid wenselijk is als bij de behandeling van een GCSE. Als er een evident gedaald bewustzijn is, is de kans groot dat er sprake is van secundaire generalisatie (spreiding naar bilateraal). Dan is het advies om de status net zo te behandelen als een GCSE. Bij een 'vernauwd' danwel licht veranderd bewustzijn zonder bedreiging van de vitale functies (minimaal E3M6V4), is het advies om de status middels een oplaad van een niet eerder gegeven anti-epilepticum te couperen. Vervolgens is het aan de behandelend arts om op individuele basis een afweging te maken voor of tegen een agressieve behandeling inclusief geïnduceerd coma.

Non-convulsieve status epilepticus

In de literatuur wordt een prevalentie van een NCSE gerapporteerd van 8% bij comateuze IC-patiënten tot 37% bij patiënten met een ernstig neuro-trauma.[\(53-55\)](#) De diagnose NCSE is niet altijd eenduidig te stellen als deze niet voortkomt uit een gegeneraliseerde convulsieve status epilepticus, aangezien er ook diverse EEG-patronen bestaan waarvan onduidelijk is of ze als epileptisch aangeduid dienen te worden ('generalized/lateralized periodic discharges'). Deze EEG afwijkingen kunnen namelijk ook een uiting zijn van uitgebreide cerebrale schade, een metabole stoornis of infectie.[\(56, 57\)](#)

Bij patiënten die zich initieel presenteerden met een GCSE, welke uitmondt in een NCSE, is het advies om de NCSE op dezelfde wijze te behandelen als een GCSE. Er bestaat geen consensus over de behandeling van een NCSE op de IC die *niet* voorafgegaan is door een klinische status epilepticus, omdat de schadelijke effecten en behandel-effecten voor deze groep patiënten onduidelijk zijn.[\(58\)](#)

Super-refractaire status epilepticus

Als een status epilepticus niet binnen 24 uur gecoupeerd is ondanks behandeling of binnen 24 uur of later recidiveert spreekt men van een SRSE. In de meeste gevallen geldt de regel hoe ernstiger de cerebrale pathologie (trauma, meningo-encefalitis, infarct) hoe groter de kans op het ontwikkelen van een SRSE. Echter, er zijn ook pre-existente gezonde patiënten die zonder duidelijke aanleiding een SRSE ontwikkelen (NORSE).[\(11\)](#) Omdat de prognose met name wordt beïnvloed door de oorzaak van de status, is het uiterst belangrijk deze te achterhalen en te behandelen, en hiermee de kans op een

persisterende status, complicaties en slechtere uitkomst op de langere termijn te voorkomen. Onderzoek laat zien dat auto-immuun encefalitis een veel voorkomende oorzaak is van NORSE (38%) (ongepubliceerde data). Als behandeling met midazolam en pentobarbital coma falen of als er contra-indicaties bestaan voor het pentobarbital coma wordt daarom geadviseerd deze groep patiënten al vroeg (binnen 72 uur) te behandelen met immuun modulerende therapie.. De eerste stap hierin is IV methylprednisolon of bij aanwezigheid van een ernstige infectie IVIG. Als dit geen effect heeft kan, in overleg met een neuro-immunostaf lid over gegaan worden op tweedelijns immuuntherapie (zoals rituximab en/of cyclofosfamide). Cyclofosfamide heeft hierin de voorkeur boven rituximab vanwege de snelle en brede werkzaamheid. Bij ernstig zieke/fragiele patiënten heeft rituximab de voorkeur. Alternatief tweedelijns therapie is Tocilizumab. Daarnaast valt behandeling met een ketogeen dieet te overwegen als dit mogelijk is. Onderzoek bij kinderen met FIRES laat zien dat een ketogeen dieet in de acute fase de enige behandeling is, die duidelijk geassocieerd is met een goede uitkomst.[\(35\)](#)

Mogelijke therapieën worden vermeld in **Tabel II** met de desbetreffende doseringen of methode, bijwerkingen en contra-indicaties. Voor een toelichting bij deze alternatieve behandelingen wordt ook verwezen naar de locoregionale richtlijn: status epilepticus bij kinderen >1 maand (16-10-2012): blz. 10 t/m 12.

Referenties

1. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40(1):120-2.
2. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol*. 2001;49(5):659-64.
3. 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(12):792-8.
4. (NICE) NifHaCE. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2012. p. 1-137.
5. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345(9):631-7.
6. Alldredge BK, Wall DB, Ferriero DM. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol*. 1995;12(3):213-6.
7. Chen JWY, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):246-56.
8. Naylor DE. Glutamate and GABA in the balance: Convergent pathways sustain seizures during status epilepticus. *Epilepsia*. 2010;51:106-9.
9. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998;338(14):970-6.

10. Riviello JJ, Jr., Holmes GL. The treatment of status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol*. 2004;11(2):129-38.
11. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134(Pt 10):2802-18.
12. Meierkord H, Hottkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):329-39.
13. Tomson T, Lindbom U, Nilsson BY. Nonconvulsive Status Epilepticus in Adults - 32 Consecutive Patients from a General-Hospital Population. *Epilepsia*. 1992;33(5):829-35.
14. Lattanzi S, Leitinger M, Rocchi C, Salvemini S, Matricardi S, Brigo F, et al. Unraveling the enigma of new-onset refractory status epilepticus: a systematic review of aetiologies. *Eur J Neurol*. 2022;29(2):626-47.
15. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology*. 2000;55(5):693-7.
16. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996;46(4):1029-35.
17. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: A prospective, population-based study. *Epilepsia*. 2001;42(6):714-8.
18. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol*. 2011;10(10):922-30.
19. Dham BS, Hunter K, Rincon F. The Epidemiology of Status Epilepticus in the United States. *Neurocrit Care*. 2014;20(3):476-83.
20. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R, Epilepticus BGS. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia*. 2003;44(7):964-8.
21. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*. 1998;50(3):735-41.
22. Delorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of Status Epilepticus. *J Clin Neurophysiol*. 1995;12(4):316-25.
23. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng XY, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA(A) receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):276-86.
24. Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54:46-9.
25. Monnerat BZ, Velasco TR, Nakano FN, Veriano A, Martins APP, Sakamoto AC. Opercular myoclonic-anarthric status epilepticus due to glutamic acid decarboxylase antibody-associated encephalitis. *Epileptic Disord*. 2013;15(3):342-6.
26. Shorvon SD. The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia*. 2011;52(6):1033-44.
27. Tan RY, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus: a systematic review. *Epilepsy Res*. 2010;91(2-3):111-22.

28. Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, Gatti G, Bartoli A, Monaco F, et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(2):222-30.
29. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015;85(18):1604-13.
30. Hocker S, Tatum WO, LaRoche S, Freeman WD. Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus-an Update. *Curr Neurol Neurosci*. 2014;14(6).
31. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):348-55.
32. Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain*. 2012;135:2314-28.
33. Shneker BF, Fountain NB. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2003;61(8):1066-U3.
34. Kilbride RD, Reynolds AS, Szaflarski JP, Hirsch LJ. Clinical Outcomes Following Prolonged Refractory Status Epilepticus (PRSE). *Neurocrit Care*. 2013;18(3):374-85.
35. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, et al. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) incl. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Statements and Supporting Evidence. *Epilepsia*. 2022;63(11):2840-64.
36. Chen WB, Gao R, Su YY, Zhao JW, Zhang YZ, Wang L, et al. Valproate versus diazepam for generalized convulsive status epilepticus: a pilot study. *Eur J Neurol*. 2011;18(12):1391-6.
37. Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Weller B, et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(5):296-300.
38. Mehta V, Singhi P, Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: A Randomized controlled trial. *J Child Neurol*. 2007;22(10):1191-7.
39. von Blomberg A, Kay L, Knake S. Efficacy, Tolerability, and Safety of Concentrated Intranasal Midazolam Spray as Emergency Medication in Epilepsy Patients During Video-EEG Monitoring. *CNS Drugs*. 2020;34:545-53.
40. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10231):1217-24.
41. Vossler DG, Bainbridge JL, Boggs JG, Novotny EJ, Loddenkemper T, Faught E, et al. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus: A Comprehensive Review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Curr*. 2020;20(5):245-64.
42. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: A systematic review. *Epilepsia*. 2002;43(2):146-53.

43. Holmes GL, Riviello JJ, Jr. Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol.* 1999;20(4):259-64.
44. Ulvi H, Yoldas T, Mungen B, Yigiter R. Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus. *Neurol Sci.* 2002;23(4):177-82.
45. Morrison G, Gibbons E, Whitehouse WP. High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children. *Intensive Care Med.* 2006;32(12):2070-6.
46. Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol.* 2002;17(2):106-10.
47. Prabhakar H, Bindra A, Singh GP, Kalaivani M. Propofol versus thiopental sodium for the treatment of refractory status epilepticus. *Cochrane Db Syst Rev.* 2012(8).
48. Rossetti AO, Milligan TA, Vulliemoz S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2011;14(1):4-10.
49. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care.* 2009;13(5).
50. Iyer VN, Hoel R, Rabinstein AA. Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: An 11-year clinical experience. *Crit Care Med.* 2009;37(12):3024-30.
51. Bastin MT, Soper M, Laine M, Dhar S. Propylene glycol toxicity from pentobarbital infusion in refractory status epilepticus *Crit Care Med.* 2018;46(1):455.
52. Albers JM, Moddel G, Dittrich R, Steidl C, Suntrup S, Ringelstein EB, et al. Intravenous lacosamide--an effective add-on treatment of refractory status epilepticus. *Seizure.* 2011;20(5):428-30.
53. Privitera M, Hoffman M, Moore JL, Jester D. Eeg Detection of Nontonic-Clonic Status Epilepticus in Patients with Altered Consciousness. *Epilepsy Research.* 1994;18(2):155-66.
54. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology.* 2000;54(2):340-5.
55. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 2004;62(10):1743-8.
56. Brenner RP. EEG in convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol.* 2004;21(5):319-31.
57. 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(2):128-35.
58. 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(2):79-91.

Tabel II: (Super)-refractaire therapieën

	Range in literatuur	Belangrijke bijwerkingen	Contra-indicaties
Thiopental	Bolus 3-5mg/kg. Continue infusie 3-7mg/kg/u	Acute hypersensitiviteit, hypotensie, ademhalingsdepressie, broncho- en laryngospasme. Slaapapneu kan verergeren	Hypersensitiviteit, porfyrie,
Midazolam	Bolus 5mg, Continue infusie 5mg/u tot max 25mg/u	Hypotonie, verlaagd bewustzijn, paradoxaal reacties met acute opwinding, respiratoire insufficiëntie, hypotensie, bradycardie, hypersensitiviteit.	Hypersensitiviteit, myasthenia gravis, respiratoire insufficiëntie, leverfalen.
Propofol	Bolus 1-3 mg/kg, continue infusie 0.1–24 mg/kg/u**	PRIS <1%, pijn bij infusieplaats, willekeurige bewegingen.	Hypersensitiviteit, Brugada syndroom
Ketamine*	Bolus 0.5–4.5 mg, continue infusie tot 5 mg/kg/u	Hypertensie	Hypersensitiviteit, hypertensie
Inhalatie anaesthetica*	onderhoud 1–2.5% met stikstofoxide	Misselijkheid, braken, rillen, hypotensie, cardiale aritmieën, maligne hyperthermie, ileus.	Hypersensitiviteit, verhoogd risico op maligne hyperthermie.
Hypothermie*	30–36°C	Stollingsstoornissen, veneuze trombose, hypotensie, rillen, zuur-base en elektrolytstoornissen, infecties, hartritestoornissen, ileus, darm ischemie.	Stollingsstoornissen, immuun-gecompromiteerde status.
Magnesium*	Continue infusie 3–20 mg/kg/u.	Bij hoge doseringen hypotensie, hart ritmestoornissen, neuromuscular block met spierzwakte.	Hypersensitiviteit, myasthenia gravis, AV-block
ivMP	1000mg/d gedurende 5 dagen	Gastro-intestinale ulcera, Cushing syndroom, vocht en natrium retentie, psychiatrische stoornissen.	Infectie, maligne hypertensie of diabetes mellitus.
IVIg*	0.4 gram/dag gedurende 5 dagen	Stollingsstoornissen, hypertensie, veneuze trombose, hoofdpijn, aseptische meningitis.	Stollingsstoornissen, selectieve IgA deficiëntie.
Ketogeen dieet*	1:1 tot 4:1 ketogeen ratio	Obstipatie, acidose, hypoglycemie, hypercholesterolemie, nierstenen.	Vetzuurtransport en – oxidatie-, pyruvaat carboxylase stoornissen, carnitinedeficiëntie, aandoeningen met ketose en acidose, porfyrie.
NVS*	0.25–1.75 mA	Bradycardie, asystolie, hoesten, heesheid, Horner syndroom (OK complicatie).	Voorgeschiedenis met hals chirurgie, of eerdere cervicale vagotomie.
Epilepsie chirurgie*	nvt	Infectie, bloeding, neurologische uitval afhankelijk van de locatie waar de operatie wordt uitgevoerd.	Slechte algemene conditie. NB alleen te overwegen bij focale onset van status epilepticus

* Voor een toelichting bij deze alternatieve behandelingen wordt verwezen naar de locoregionale richtlijn: status epilepticus bij kinderen >1 maand (16-10-2012): blz. 10 t/m 12.

** In de praktijk wordt meestal 4mg/kg/u aangehouden als maximale dosering