

# Upp till kamp emot kramp

**En uppmaning till alla akutneurologiskt intresserade i Sverige: Upp till kamp emot kramp! Dissa diazepam – Dormicum dominerar! Byt klynsma mot kanyl och flytta injektionsstället 1 dm åt sidan!**

För drygt tio år sedan publicerades i *New England Journal of Medicine* en studie där placebo jämfördes med bensodiazepinerna diazepam (Stesolid) 5 mg och lorazepam (Ativan) 2 mg intravenöst (iv) för prehospital behandling av status epilepticus [1]. Resultaten var slående: medan 21 procent i placebogruppen hade slutat krampa vid ankomsten till akutmottagningen var motsvarande siffror för diazepamgruppen 43 procent och för lorazepamgruppen 59 procent.

Risken för cirkulatoriska och/eller respiratoriska komplikationer var dubbelt så hög i placebogruppen som i bensodiazepinerna. Författarna konkluderar att status epilepticus bör behandlas med bensodiazepiner och att lorazepam sannolikt är effektivare än diazepam.

Lorazepam 2–4 mg iv vid behandling av status epilepticus rekommenderas i exempelvis en lärobok i akutneurologi [2]. Användningen av lorazepam har dock försvarats av bristande tillgång på läkemedlet, att det inte finns registrerat som intravenös beredning i Sverige och av att läkemedlet måste kylförvaras.

En rundfrågning bland majoriteten av Sveriges universi-

tetssjukhus vid en föreläsning inom föreningen Akut neurologi i Sverige visade att man på samtliga ställen använde i första hand diazepam rektalt för prehospital behandling av status epilepticus, och diazepam iv på akutrummen.

Intravenös infart är ibland svår att etablera på en krampan patient i en prehospital situation. Ambulanssjukvårdare i USA har därför alltmer börjat använda intramuskulär (im) injektion av midazolam (Dormicum), trots tidigare relativ brist på vetenskaplig dokumentation.

Detta har lett till att en ny, mycket välgjord studie utförts, där 10 mg midazolam jämfördes med 4 mg lorazepam iv för prehospital behandling av status epilepticus [3]. Dessa doser ansågs ekvipotenta och torde farmakodynamiskt motsvara 10 mg diazepam iv. Totalt inkluderades 893 patienter (intention to treat; ITT) med status epilepticus, varav 732 behandlades enligt protokollet (per protocol; PP). Patienterna randomiserades till antingen midazolam im följt av placebo iv eller till placebo im följt av lorazepam iv (dubbelblindad dubbeldummysign). Cirka 74 procent av patienterna i midazolamgruppen och 64 procent av patienterna i lorazepamgruppen hade slutat krampa vid ankomst till akutmottagningen (oavsett om man tittade på ITT- eller på PP-analysen).

Studien var visserligen designad som en »non-inferiority«-studie, där man gjort styrkeberäkningar baserade på att man avsåg visa att det inte var någon skillnad mellan behandlingsgrupperna, men statistisk signifikans ( $P < 0,001$ ) uppnåddes även för »superiority«, det vill säga midazolam im var signifikant effektivare än lorazepam iv för behandling av status epilepticus.

Tiden från det att man öppnade studielådan med läkemedel till krampfrihet var densamma i båda grupperna, likaså frekvensen av biverkningar, inklusive behov att intubera. Även frekvensen av kramprecidiv inom 12 timmar efter ankomsten till akutmottagningen var likartad i båda grupperna (cirka 10 procent).

Midazolam i injektionsform finns i styrkorna 1 mg/ml och 5 mg/ml. I studien [3] gavs hos försökspersoner med kroppsvikt >40 kg 10 mg im i en stor muskelgrupp som en snabb engångsinjektion med autoinjektor. De som vägde 13–40 kg fick 5 mg. Kramperna upphörde cirka 3–4 minuter efter att läkemedlet administrerats. Maximal plasmakoncentration nås enligt Fass efter 30 minuter vid intramuskulär injektion. Halveringstiden är mellan 1,5 och 2,5 timmar hos friska vuxna, längre än för diazepam (15 minuter vid intravenös injektion) men kortare än för lorazepam (4–14 timmar vid intravenös injektion) [2]. Midazolam utsöndras till 60–80 procent via njurarna. Nedsatt njurfunktion samt hög ålder (enligt Fass >60 års ålder) ger upp till fyra gånger förlängd halveringstid.

Det finns således vetenskapliga belägg för att midazolam im är effektivare än samtliga andra välstuderade behandlingsalternativ vid prehospital status epilepticus. Fördelarna med att preparatet kan förvaras i rumstemperatur och den goda tillgången på preparatet är visserligen av mer praktisk natur, men ökar sannolikheten för att det ska gå att använda.



Foto: Colourbox

Det är dags för ett paradigmskifte i den prehospitala behandlingen av status epilepticus, skriver Jonatan Salzer och Anders Svenningsson. De båda föreslår här en ny behandlingsstrategi.

Vi har svårt att se goda argument för att inte agera utifrån dessa data och införa midazolam im som förstahandsbehandling vid prehospital status epilepticus. Huruvida även hospitalanvändning är indicerad är mer oklart eftersom detta inte specifikt studerats. För krampan patienter utan intravenös infart förefaller det dock vara ett rimligt alternativ. Vi föreslår följande behandlingsstrategi som bör passa svenska förhållanden:

## ■ LATHUND

Vid status epilepticus:

- Vikt >40 kg: 10 mg midazolam im i stor muskelgrupp. Vid vikt 13–40 kg, ålder >60 år eller multisjuk patient: 5 mg midazolam im i stor muskelgrupp.
- Om kramperna inte upphört inom 5 minuter efter given dos, gå vidare till nästa steg (vanligtvis fosfentoin 15–20 mg FE/kg iv).



**JONATAN SALZER**  
ST-läkare  
jonatan.salzer@neuro.umu.se



**ANDERS SVENNINGSSON**  
överläkare, docent;  
båda vid neurologiska  
Kliniken, Norrlands  
universitetssjukhus,  
Umeå

• **Nivå 1.** 10 mg Midazolam im ges så snart som möjligt av ambulanspersonal vid pågående kramper eller anamnes på hopade kramper utan att patienten är helt klar mellan kramperna. För äldre (>60 år) eller på annat sätt sköra patienter samt för dem som redan råkat få en dos diazepam  $\geq 5$  mg iv inom 15 minuter, eller  $\geq 10$  mg rektalt inom 30 minuter, kan det vara rimligt att reducera midazolamdosen till 5 mg im. Om längre tid än så förflutit efter senaste diazepamdosen krävs sannolikt ingen dosjustering.

• **Nivå 2.** Ett av följande: Direkt efter intramuskulär administration av midazolam förbereds nästa behandlingssteg (nivå två: fosfenytoin 15–20 mg FE/kg iv; levetiracetam 1000–2000 mg iv; eller valproinsyra 20–30 mg/kg iv) [2].

Om patienten redan fått högre doser diazepam inom ovan angivna tidsramar är det antagligen rimligt att gå direkt till nivå två i behandlingstrappan. Beredskap med andningsmask, andningsblåsa och syrgas ska finnas. Märk väl: Ur respiratorisk och cirkulatorisk synvinkel är det sannolikt farligare att ha ett status epilepticus än att få bensodiazepiner! [1].

Ovan beskrivna studie bör kunna utgöra avstamp för ett paradigmskifte i den prehospitala behandlingen av status epilepticus. Det finns i dag enligt vår mening ingen tydlig och enhetlig behandlingsregim som är både enkel att genomföra, effektiv och allmänt tillgänglig var man än bor i Sverige.

Vi hoppas att föreningen Akut neurologi i Sverige hör samman denna uppmaning

och aktivt verkar för ett nationellt införande av dessa behandlingsrutiner. Man bör även påskynda spridning av autoinjektorer och arbeta för ett allmänt införande av midazolam 10 mg för intramuskulärt bruk som en självklar komponent i standardutrustade akutväschor inom sjukvårdsinrättningar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

#### REFERENSER

1. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2001; 345:631-7.
2. Malm J, Liedholm LJ. Akut neurologi. 8 uppl. Umeå: Kognitivus HB; 2010.
3. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al; NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2012;366: 591-600.

## Mer debatt på Läkartidningen.se

### Ge »carte blanche« för genetik analys vid lungcancer

Andelen molekylära läkemedel som kräver molekylärbio-logiska biomarkörundersökningar kommer med all sannolikhet att öka. För att kunna identifiera rätt patient för rätt behandling och kunna optimera provsvarstider och labbkostnader krävs ett effektivt arbets sätt.

Fredrik Enlund

### Nej till ådersrelaterad begränsning av förskrivningsrätten

Det har över huvud taget inte i rapporten presenterats några data som tyder på att äldre läkare intar en särställning när det gäller överförskrivning av narkotiska läkemedel.

Lars Brandt