

Pharmakotherapeutische Strategien in der Behandlung des Status epilepticus

Lara Kay, Susanne Schubert-Bast, Felix Rosenow und Adam Strzelczyk, Frankfurt am Main

Der Status epilepticus gehört zu den neurologischen Notfallsituationen, die einer sofortigen medizinischen Behandlung bedürfen. Hierfür steht eine Vielzahl von Benzodiazepinen, Antikonvulsiva und Anästhetika zur akuten prähospitalen und intrahospitalen Behandlung zur Verfügung. Eine zügige und ausreichend hoch dosierte Therapie ist von besonderer Relevanz hinsichtlich des funktionellen Outcomes sowie der Sterblichkeit, da die Durchbruchrate des Status epilepticus mit zunehmender Anfallsdauer abnimmt.

Schlüsselwörter: Status epilepticus, Benzodiazepine, Anästhetika, Antikonvulsiva, Epilepsie

Psychopharmakotherapie 2019;26:260–6.



Pharmacotherapeutic strategies in the treatment of status epilepticus

Status epilepticus is one of the most important neurological emergency situations requiring immediate medical treatment. A variety of benzodiazepines, anticonvulsants and anesthetics are available for acute pre-hospital and intrahospital treatment. Rapid and sufficiently high-dose therapy is of particular relevance with regard to functional outcome and mortality, as the termination rates decrease with the duration of status epilepticus.

Key words: Status epilepticus, benzodiazepine, anesthetics, anticonvulsants, epilepsy

Epidemiologie und Prognose

Der Status epilepticus (SE) zählt zu den wichtigsten Notfällen in der Neurologie und ist mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Die Jahresinzidenz liegt in Deutschland bei etwa 20/100 000 und es ist mindestens von 16 000 bis 20 000 Fällen pro Jahr auszugehen. Die Krankenhausmortalität des SE liegt durchschnittlich bei 10 % bis 20 %. Beim nicht-refraktären Verlauf liegt die Mortalität bei 10 %, bei refraktärem bei 15 % und beim super-refraktären Verlauf steigt sie auf 40 % [23, 25, 39, 45]. Der SE ist mit durchschnittlichen stationären Behandlungskosten von etwa 15 000 Euro und einer mittleren Verweildauer von 19 Tagen assoziiert [24,

39, 45]. Zur Prognose bei Aufnahme kann der Status Epilepticus Severity Score (STESS) herangezogen werden: Stupor bzw. Koma bei Aufnahme, generalisiert konvulsiver bzw. non-konvulsiver SE mit Koma, Alter über 65 Jahren und keine Vorgeschichte epileptischer Anfälle gelten hierbei als prognostisch ungünstig. Prognostisch günstig sind hingegen ein wacher Patient bei Aufnahme oder ein einfach- oder komplex-fokaler SE bzw. ein Absencen-Status oder myoklonischer SE bei genetisch generalisierter Epilepsie [37, 40, 54].

Definition

Als SE werden epileptische Anfälle angesehen, die eine Dauer von fünf Minuten überschreiten bzw. eine Reihe von einzelnen epileptischen Anfällen, zwischen denen sich keine vollständige Restitution zum vorbestehenden neurologischen Befund zeigt. Bezüglich der Zeitgrenze von fünf Minuten unterscheidet die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie nicht zwischen verschiedenen Anfallsformen [35], während die Definition der International League Against Epilepsy (ILAE) aus dem Jahr 2015 zwei Zeitgrenzen (t1, t2) auführt, die den Übergang eines Anfalls in Abhängigkeit von der Semiologie in einen SE (t1) definieren und den Beginn (t2) einer neuronalen Schädigung für wahrscheinlich erachten. Im Hinblick auf den Beginn einer Behandlung des SE (t1) wird die Zeitgrenze für einen SE generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (GTKSE) bei fünf Minuten, für einen

Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, MHBA, Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie, Goethe-Universität Frankfurt, Schleusenweg 2–16, Haus 95, 60528 Frankfurt am Main, und LOEWE Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER), Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main E-Mail: strzelczyk@med.uni-frankfurt.de

Dr. med. Lara Kay, **Prof. Dr. med. Felix Rosenow**, MHBA, Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie, Goethe-Universität Frankfurt, Schleusenweg 2–16, Haus 95, 60528 Frankfurt am Main, und LOEWE Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER), Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main

Dr. med. Susanne Schubert-Bast, Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie, Goethe-Universität Frankfurt, Schleusenweg 2–16, Haus 95, 60528 Frankfurt am Main; LOEWE Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER) und Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main

SE komplex-fokaler Anfälle bei zehn Minuten und für einen Absencen-Status bei 10 bis 15 Minuten gesetzt. Eine durch den SE verursachte neuronale Schädigung wird ab einer Dauer (t₂) von 30 Minuten für den GTKSE und ab 60 Minuten für den SE komplex-fokaler Anfälle angenommen, während es für den Absencen-Status unklar ist, ob und ab wann dieser zu einer Hirnschädigung führt [59].

Therapie des Status epilepticus

Zur Therapie des SE steht eine Vielzahl von antikonvulsiven Substanzen zur Verfügung, die in sehr unterschiedlicher Therapieabfolge und in verschiedenen Darreichungsformen eingesetzt werden [7, 38]. Um die konsequente und schnelle Umsetzung der Statustherapie gewährleisten zu können, hat es sich als sinnvoll erwiesen, eine gemeinsame Handlungsstrategie vor Ort zu etablieren. Dies kann in Form einer SOP (Standard operating procedure) oder auch in Form eines „Statuskoffers“ geschehen [47], sodass die benötigten Medikamente direkt vor Ort sind, wenn der SE beispielsweise in der neurophysiologischen Abteilung diagnostiziert wird. Für die Behandlung des SE unterscheidet man vier verschiedene Behandlungsstufen [42], wobei die Dringlichkeit von der Semiologie des SE abhängig ist. Die unten genannten zeitlichen Vorgaben gelten für einen GTKSE:

- Initialphase eines SE: Ein 5 bis 10 Minuten andauernder Anfall oder kontinuierliche Anfallsaktivität. Es besteht noch eine relevante Wahrscheinlichkeit des spontanen Sistierens. Die Initialtherapie erfolgt schnell mit einem ausreichend hoch dosierten Benzodiazepin, welches sowohl intravenös als auch nichtintravenös verabreicht werden kann.

- Der etablierte SE: Für mindestens 10 bis 30 (maximal 60) Minuten andauernder Anfall/epileptische Aktivität im EEG bzw. Serie von Anfällen, zwischen denen der Patient das Bewusstsein nicht wiedererlangt. Zusätzlich zur Initialtherapie mit einem Benzodiazepin folgt die intravenöse Gabe eines Antikonvulsivums.
- Refraktärer Status epilepticus: Nach Versagen der ersten und zweiten Therapie fortbestehender SE, meist 30 bis 60 Minuten nach Anfallsbeginn, bei dem eine Eskalation der Therapie wichtig ist. Beim GTKSE sollte zu diesem Zeitpunkt eine Intubationsnarkose erfolgen. Bei einem fokalen SE besteht nicht der gleiche, hohe zeitliche Druck wie beim GTKSE, eine aggressive antikonvulsive Therapie zu initiieren, sodass weitere Therapieoptionen der Stufe 2 eingesetzt werden sollten.
- Super-refraktärer Status epilepticus: Ein super-refraktärer SE wird bei Versagen der Intubationsnarkose angenommen [42].

Stufe 1: Initialphase der Behandlung

Sowohl klinische [3, 27] als auch tierexperimentelle Daten [17] zeigen, dass eine möglichst frühzeitige Behandlung entscheidend ist, da ein zunehmender Rückgang der GABAergen Inhibition im SE das Ansprechen auf die meisten Antikonvulsiva im Verlauf erschwert [8]. Deshalb sollte so rasch wie möglich mit einer antikonvulsiven Therapie begonnen werden und gegebenenfalls auf nichtintravenöse Optionen zurückgegriffen werden [3]. Zudem sollte die initiale Therapie ausreichend dosiert sein, da eine Unterdosierung zu geringen Ansprechraten führt [20].

Tab. 1. Übersicht über Benzodiazepine zur Akuttherapie prolongierter Anfälle und Status epilepticus (adaptiert nach [38, 47])

	Empfohlene intravenöse Dosierung	Initialdosis beim Erwachsenen	Maximaldosis	Applikationsarten	Übliche nichtintravenöse Initialdosis	Halbwertszeit	Interaktionen
Midazolam	0,1 mg/kg KG bis 0,3 mg/kg KG (bei Kindern)	5 bis 10 mg, fraktioniert in 2- bis 3-mg-Schritten	20 mg	Intravenös, intranasal, bukkal, intramuskulär	Bukkal: 3 Monate bis <1 Jahr: 2,5 mg* 1 bis <5 Jahre: 5 mg 5 bis <10 Jahre: 7,5 mg Ab 10 Jahre: 10 mg Intranasal: <10 Jahre: 2,5 mg >10 Jahre: 5 mg	3–4 Stunden	Wenige
Lorazepam	0,05–0,1 mg/kg KG	2–4 mg	8 mg	Intravenös	[Schmelztablette: 1–2,5 mg**]	12–16 Stunden	Wenige
Clonazepam	0,015 mg/kg KG	1 mg	3 mg	Intravenös		30–40 Stunden	Viele
Diazepam	0,15 mg/kg KG	10 mg	30 mg	Intravenös, rektal	Rektal: <15 kg: 5 mg >15 kg: 10 mg	20–100 Stunden***	Viele

KG: Körpergewicht

* Die (Erst-)Behandlung von Säuglingen im Alter von 3 bis 6 Monaten darf nur unter ärztlicher Aufsicht in einer Klinik erfolgen.

** Nicht für die akute Anfalls- oder Statusunterbrechung zugelassen. Aufgrund der langen Zeit bis zum Wirkeintritt (ca. 20 Minuten) wird die sublinguale Gabe nur noch zur Sekundärprävention bei Anfallsserien empfohlen.

*** Wegen der schnellen Umverteilung liegt eine kurze Wirkdauer von 20 bis 30 min im ZNS vor.

Tab. 2. Überblick über intravenös verfügbare Antikonvulsiva zur Therapie eines Status epilepticus (adaptiert nach [47])

Initialdosis beim Erwachsenen [§]	Intravenöse Dosierung	Infusionsgeschwindigkeit	Ziel-Serumkonzentration	Halbwertszeit	Bestimmung der Serumkonzentration	Interaktionen	Atemdepression	Kreislaufdepression	Vigilanz	Gewebe-toxizität
Phenobarbital 500–700 mg	10 mg/kg KG [#]	100 mg/min	30–50 µg/ml	60–150 h	Empfohlen (toxisch ab 50 µg/ml)	Sehr viele	Ja	Monitoring erforderlich*	Sedierung	Hoch
Phenytoin 1200–1500 mg	15–20 mg/kg KG [#]	Max. 30–50 mg/min	20–25 µg/ml	20–60 h	Empfohlen (toxisch ab 25 µg/ml)	Sehr viele	Nein	Monitoring erforderlich*	Sedierung	Sehr hoch
Valproinsäure 2100 mg	30 mg/kg KG	Max. 10 mg/kg/min	100–120 µg/ml	12–16 h	Nein (Nebenwirkungen ab 100 µg/ml)	Sehr viele	Nein	Nein	Sommolenz	Strenge i. v. Gabe
Levetiracetam 2000–4000 mg	30–60 mg/kg KG	Max. 500 mg/min	Nicht bekannt	6–8 h	Nein	Keine	Nein	Nein	Sommolenz	Sehr gering
Lacosamid 400 mg	5 mg/kg KG; 200–600 mg	15 min	Nicht bekannt	13 h	Nein	Keine	Nein	Nein*	Sommolenz	Sehr gering
Brivaracetam 200 mg	2–4 mg/kg KG; 100–400 mg	Bolus-injektion	Nicht bekannt	8–9 h	Nein	Minimal	Nein	Nein	Sommolenz	Sehr gering

[§] Ein Körpergewicht (KG) von 70 kg wurde zugrunde gelegt

[#] Bei Treiman et al. wurde Phenobarbital mit 15 mg/kg und Phenytoin mit 18 mg/kg KG verabreicht [58].

* Die akute hochdosierte intravenöse Phenytoin-Gabe oder Phenobarbital-Gabe sollte immer unter Intensivüberwachung mit Monitoring von Blutdruck und EKG erfolgen. Bei Lacosamid ist insbesondere bei hohen Dosen und in Kombination mit Natriumkanalblockern eine EKG-Überwachung aufgrund der PQ-verlängernden Wirkung empfehlenswert.

Benzodiazepine sind Mittel der ersten Wahl in der Initialphase und sollten schon prähospital durch Rettungsdienst oder Laien verabreicht werden, um Therapieverzögerungen zu vermeiden [15, 41]. Benzodiazepin der ersten Wahl ist zunächst das intravenös verabreichte *Lorazepam*, welches sich aufgrund der längeren intrazerebralen Halbwertszeit und des damit geringeren Risikos des Auftretens erneuter Anfälle besonders eignet und sich in verschiedenen Studien als effektiv und sicher erwiesen hat. Alternativ kann auch *Clonazepam* eingesetzt werden, das mit einer langanhaltenden Wirksamkeit ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften wie *Lorazepam* aufweist und langsam als Bolus intravenös appliziert werden sollte. Bei Einsatz von *Diazepam* und *Midazolam* sollte wegen der kürzeren intrazerebralen Halbwertszeit und der Möglichkeit eines Anfallsrezidivs parallel bereits ein Antikonvulsivum (Stufe 2) gegeben werden. Ist eine intravenöse Behandlung nicht sofort oder nur mit deutlicher Verzögerung möglich, sollte die alternative Gabe von nichtintravenösen Benzodiazepinen erfolgen, solche Präparationen sind für *Diazepam* (*Diazepam Rektiole*) und *Midazolam* (*Midazolam nasal* als konzentriertes Nasenspray [18] oder durch Zerstäubung von Ampullen, bukkal als *Buccolam*[®] oder intramuskulär) verfügbar. Details einzelner Benzodiazepine siehe **Tabelle 1**.

Auch die nichtintravenöse Gabe von Benzodiazepinen ist evidenzbasiert. In der groß angelegten prospektiven und randomisierten RAMPART-Studie wurde im Rettungsdienst die intramuskuläre Gabe von *Midazolam* (10 mg Gesamtdosis mittels Applikator, 5 mg bei KG ab 13 kg bis 40 kg) gegenüber intravenösem *Lorazepam* (4 mg Gesamtdosis, 2 mg bei KG ab 13 kg bis 40 kg) verglichen [43]. Intramuskuläres *Midazolam* war gegenüber intravenösem *Lorazepam* bezüglich der Rate der bei Aufnahme im Krankenhaus kontrollierten GTKSE überlegen. Hierfür war die kürzere Dauer bis zur initialen Applikation ausschlaggebend. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer zügigen Gabe von Benzodiazepinen im SE. Zur Initialtherapie, vor allem durch Pflegende und Angehörige, stehen weitere Applikationsformen mit schneller Resorption wie die bukkale oder intranasale Gabe von *Midazolam* und die rektale Gabe von *Diazepam* zur Verfügung [18]. In Deutschland sind rektales *Diazepam* sowie bukkales *Midazolam* als Handelspräparat verfügbar. Intranasales *Midazolam* wird für manche Zentren auf Rezept in der Apotheke bereitgestellt [18]; ein Handelspräparat (*Nayzilam*[®]) wurde in den USA bereits durch die FDA (U.S. Food and Drug Administration) zur Behandlung von repetitiven Anfällen zugelassen wurde [60].

Auf die sublinguale Gabe von *Lorazepam*-Schmelztabletten oder die orale Gabe von anderen Benzodiazepinen als Lösung bzw. Tropfen sollte im SE verzichtet werden, da eine lange Resorptionshalbwertszeit von ungefähr 20 Minuten vorliegen kann [15].

Stufe 2: Intravenöse antikonvulsive Behandlung

Bei Fortbestehen des SE bzw. nach Beendigung des SE durch die Benzodiazepin-Gabe sollte zur Prophylaxe erneuter Anfälle eine schnelle Gabe von Antikonvulsiva erfolgen. Intravenöse Darreichungsformen stehen für Phenobarbital, Phenytoin, Valproinsäure, Levetiracetam, Lacosamid und Brivaracetam zur Verfügung (Tab. 2). In der Leitlinie der DGN zur Behandlung des SE im Erwachsenenalter werden Phenytoin bzw. als Alternativen oder bei Kontraindikationen Valproinsäure, Levetiracetam und Phenobarbital empfohlen [35]. Bei der Auswahl des Antikonvulsivums stehen insbesondere Begleiterkrankungen, Kontraindikationen und Verträglichkeit im Vordergrund, da keine evidenzbasierten Hinweise für die Überlegenheit einer der genannten Substanzen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit existieren.

Phenytoin sollte mit einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht (KG) und einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/min durch einen sicher intravenös liegenden großlumigen Zugang, besser einen zentralvenösen Katheter verabreicht werden. Aufgrund des beschriebenen proarrhythmogenen Effekts ist eine Monitorüberwachung erforderlich und eine relativ langsame Infusionsgeschwindigkeit von maximal 30 bis 50 mg/min einzuhalten. Kontraindiziert ist das Medikament bei Patienten mit AV-Block 2. und 3. Grades, Herzinfarkt in den letzten drei Monaten sowie mit einer kardialen Ejektionsfraktion unter 35 %. Zudem ist Phenytoin, wie auch Thiopental, lokal gewebstoxisch. Intoxikationen können zudem irreversible Kleinhirnschäden hervorrufen [26]. Aufgrund der beschriebenen Nachteile ergeben sich Einschränkungen für die Initialtherapie ohne Vorliegen eines zentralvenösen Katheters sowie ohne kontinuierliche Überwachung der Vitalfunktionen, sodass in vielen Zentren Phenytoin mittlerweile oft erst als Mittel der 4. Wahl nach Levetiracetam, Valproinsäure und Lacosamid eingesetzt wird [4, 21, 24].

Valproinsäure sollte mit einer Dosis von 20 bis 30 mg/kg KG und einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit vom 10 mg/kg/min gegeben werden. Dies kann bei Bedarf nach zehn Minuten mit einer Dosis von maximal 10 mg/kg KG wiederholt werden. Im Verlauf sollte eine Valproat-Serumkonzentration von 100 bis 120 µg/ml angestrebt werden [4]. Wichtige Kontraindikationen sind eine bekannte Mitochondriopathie, ein Insulin-pflichtiger Diabetes mellitus sowie eine Porphyrrie. Aufgrund einer möglichen Thrombozytopathie bzw. eines von-Willebrand-Jürgens-Syndroms ist ein Einsatz bei Patienten mit Blutungsneigung und Operationsnotwendigkeit kritisch zu hinterfragen. Eine Leberschädigung, Pankreatitis sowie eine Therapie mit Phenprocoumon (Marcumar®; Blutungsneigung und Entgleisung der INR aufgrund des hohen Interaktionspotenzials) sind weitere Kontraindikationen. Bei Kindern wird grundsätzlich ein Einsatz im SE aufgrund der möglichen Hepatotoxizität erst ab dem Alter von zwei Jahren empfohlen [1]. Bedenken sollte man weiterhin, dass bei Kommedikation mit Carbapenemen oft keine ausreichende Serumkonzentration erreicht werden kann [6]. Valproinsäure ist neben den Benzodiazepinen Mittel der Wahl für Patienten im Absencen-Status.

Levetiracetam ist mit einer Dosis von 30 mg/kg KG unter maximaler Infusionsgeschwindigkeit von 500 mg/min zu verabreichen, dies kann nach zehn Minuten wiederholt werden. Die Maximaldosis liegt bei 60 mg/kg KG [4, 22, 36]. Bezüglich der Weiterbehandlung ist derzeit unklar, welche Serumkonzentration anzustreben ist. Bei Niereninsuffizienz sollte eine Dosisanpassung erfolgen. Levetiracetam ist insbesondere gut geeignet für kardial vorerkrankte, instabile Patienten mit Polypharmakotherapien.

Insgesamt kann nach aktuellem Wissensstand eine evidenzbasierte Empfehlung, ob Levetiracetam, Valproinsäure und Phenytoin vorgezogen werden sollte, nicht erfolgen, hierfür müssen die Ergebnisse des Established Status Epilepti-

Tab. 3. Übersicht über Mittel zur therapeutischen Intubationsnarkose

	Wirkungsmechanismus	Halbwertszeit bei prolongierter Gabe	Initialer Bolus	Erhaltungsdosis	Besonderheiten
Propofol	GABA _A -Agonist, NMDA-Antagonist	1 Stunde	2 mg/kg	2–5 mg/kg/h	Gabe für wenige Tage, Kombination mit Midazolam Cave: Propofol-Infusionssyndrom
Midazolam	GABA _A -Agonist	6–50 Stunden, Akkumulation im Fettgewebe	0,1–0,3 mg/kg	0,1–2,0 mg/kg/h	Zunehmend erhöhte Dosen notwendig (Tachyphylaxie), Kombination mit Propofol oder Ketamin
Ketamin	NMDA-Antagonist, GABA _A -Modulation	1,5–3 Stunden	0,5 mg/kg [#]	0,2–0,5 mg/kg/h [#]	Intubation nicht zwingend erforderlich Cave: Halluzinationen Kombination mit Midazolam sinnvoll
Thiopental	GABA _A -Agonist, NMDA-Antagonist	14–36 Stunden, Akkumulation im Fettgewebe	2–7 mg/kg	3–5 mg/kg/h	Lichtgeschützte Applikation, Lange Abflutung, Ileus, Immunsuppression (Pneumonien)

[#] bei Verwendung von S-Ketamin sind die Dosierungen entsprechend anzupassen

cus Treatment Trials (ESETT, ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT01960075) abgewartet werden, die wahrscheinlich in der zweiten Jahreshälfte 2019 publiziert werden. In dieser Studie wurden Fosphenytoin, Levetiracetam und Valproinsäure in einem doppelblinden, randomisierten Setting miteinander verglichen. Zwei zuletzt im Lancet publizierte offene Studien [9, 28] zu Levetiracetam und Phenytoin beim SE im Kindesalter weisen auf eine vergleichbare Wirksamkeit bei besserem Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam hin.

Phenobarbital kann in einer Dosierung von bis zu 20 mg/kg KG unter maximaler Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/min verabreicht werden. Die Gabe ist nur unter kardiopulmonalem Monitoring sowie unter Intubations- und Beatmungsbereitschaft möglich, sodass sich wie bei Phenytoin ein Einsatz ohne ausreichende Überwachungsmöglichkeiten verbietet. Zudem bestehen ein hohes Interaktionspotenzial sowie das Risiko einer Intoxikation bei zusätzlicher Verwendung von Valproinsäure als Enzyminhibitor. Bei Leberinsuffizienz sollte Phenobarbital nicht verwendet werden. Für die Weiterbehandlung sollte eine Serumkonzentration von 30 bis 50 µg/ml angestrebt werden.

Lacosamid steht seit 2008 als intravenös applizierbares Antikonvulsivum zur Verfügung. In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit wurden Fallserien und Fallberichte zum Einsatz von Lacosamid bei mehr als 500 Fällen eines SE ausgewertet. Die Wirksamkeit lag bei 57 % und es zeigte sich eine gute Verträglichkeit [32, 52, 56]. Am häufigsten werden Dosierungen von 5 mg/kg KG mit Applikation über ≥ 15 Minuten verwendet, die Initialdosis beträgt 200 bis 600 mg. Aufgrund der möglichen Verlängerung des PQ-Intervalls ist der Einsatz bei Patienten mit AV-Block 2. oder 3. Grades kontraindiziert und auch bei herzkranken Patienten ist Zurückhaltung geboten. Eine Dosisanpassung ist bei Nieren- und Leberinsuffizienz notwendig.

Das neueste, seit 2016 zugelassene intravenös applizierbare Antikonvulsivum ist *Brivaracetam*, für welches der Einsatz im SE erst bei wenigen Patienten beschrieben wurde [2, 16, 46, 51]. Meist wurden initiale Dosierungen von 200 bis 400 mg verwendet, die Gabe von mindestens 2 bis 4 mg BRV pro kg Körpergewicht scheint empfehlenswert [2]. Vorteilhaft ist im

Vergleich mit anderen intravenös verabreichbaren Antikonvulsiva die Möglichkeit der Bolusinjektion einer unverdünnten Lösung. Auch passiert Brivaracetam im Vergleich zu Levetiracetam die Blut-Hirn-Schranke deutlich schneller und erreicht seine Maximalkonzentration im Gehirn innerhalb von Minuten nach intravenöser Applikation [10, 31]. Es bedarf jedoch weiterer Evidenz zur Klärung, ob eine zügige Schnellaufsättigung als Bolusinjektion in der Notfallsituation Vorteile bringt. Brivaracetam ist wie auch Levetiracetam und Lacosamid nicht zur Therapie des SE zugelassen.

Stufe 3: Intubationsnarkose

Substanzen der ersten Wahl für die therapeutische Intubationsnarkose im refraktären SE sind Midazolam und/oder Propofol. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Thiopental sollte dieses erst nachrangig eingesetzt werden. Ketamin ist eine neue, zunehmend eingesetzte Alternative im SE [11].

Midazolam wird in der Regel mit einem Bolus von 0,2 mg/kg initiiert, die weitere kontinuierliche Gabe erfolgt mit einer Infusionsgeschwindigkeit von etwa 0,1 bis 0,5 mg/kg KG/Stunde für 24 Stunden, wobei die Dosierung an das durchgeführte EEG bis zum Erreichen eines Burst-Suppression-Musters angepasst werden sollte.

Propofol wird ebenfalls zunächst als Bolus von 2 mg/kg KG gegeben, die Erhaltungsdosis wird dann bis zum Erreichen eines Burst-Suppression-Musters im EEG angepasst. Zu beachten ist, dass bei kontinuierlicher, mehr als 48 Stunden andauernder Gabe von Propofol das Propofol-Infusionssyndrom auftreten kann [33]. Dieses geht mit Herzinsuffizienz, Azidose, Rhabdomyolyse und Nierenversagen einher und ist lebensbedrohlich. Klinisch auffällig ist eine grünliche oder rotbraune Verfärbung des Urins. Daher sollte im Falle einer mehrtägigen Behandlung ein Substanzwechsel oder die Kombination mit Midazolam zur Verringerung der Propofol-Dosis erwogen werden.

Thiopental wird mit 5 mg/kg KG initial als Bolus verabreicht, die Erhaltungsdosis bemisst sich ebenfalls anhand des EEGs und beläuft sich in der Regel auf etwa 3 bis 5 mg/kg KG/Stunde. Thiopental muss lichtgeschützt appliziert werden. Aufgrund der hypotensiven Wirkung kann die zusätzliche Gabe von Katecholaminen notwendig werden. **Tabelle 3** gibt einen

Tab. 4. Übersicht oral verfügbarer Antikonvulsiva in der Statustherapie

	Topiramate	Perampanel	Zonisamid	Stiripentol	Oxcarbazepin	Piracetam
Bolus bei Erstgabe	400–600 mg	8–12 mg, auch 16–32 mg als Erstgabe berichtet	300–400 mg	2000–3000 mg	600 mg	1200–2400 mg
Route	Magensonde	Magensonde	Magensonde	Magensonde	Magensonde	Magensonde
Erhaltungsdosis	300–0–300 mg	0–0–12 mg (8–0–8 mg)	300–0–300 mg	2–0–2 g; ca. 50 mg/kg KG	600–600–600 mg	5 × 1200 mg
CAVE	Hyperammonämie in Kombination mit Valproinsäure, Azidose	Anstieg der Serumkonzentration von Oxcarbazepin		Tageskosten von ca. 100 Euro/d	Hyponatriämie	Wirksam bei Myoklonien

Überblick über die verwendeten Mittel zur therapeutischen Intubationsnarkose.

Ketamin wird mit einem initialen Bolus von 0,5 mg/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 0,2 bis 0,5 mg/kg/Stunde verabreicht. Für die Therapie des SE mit *Ketamin* existieren diverse retrospektive Fallberichte und Fallserien, in denen sich der Einsatz mit einer Durchbruchrate von etwa 74 % als lohnend erwiesen hat [12]. Klare evidenzbasierte Empfehlungen existieren jedoch nicht. Nachteilig ist das Auftreten von Halluzinationen, eine Kombination mit *Midazolam* kann sinnvoll sein.

Grundsätzlich sollte die therapeutische Intubationsnarkose unter EEG-Kontrolle erfolgen zum Nachweis einer Anfalls-suppression, eines Burst-Suppression-Musters sowie einer vollständigen EEG-Suppression. Eine vollständige Anfalls-suppression sollte erreicht werden; ob es eines Burst-Suppression-Musters bedarf, bleibt fraglich. Eine vollständige EEG-Suppression sollte nicht angestrebt werden. Die Intubationsnarkose sollte für 24 (bis 48) Stunden durchgeführt werden, danach ist eine schrittweise Reduktion der Narkotika empfehlenswert. Die Frage, wie lange die Intubationsnarkose durchgeführt werden sollte, ist nicht endgültig geklärt; eine aktuelle Studie empfiehlt eine tiefe Narkose mit einer optimalen Dauer von 35 Stunden [30]. Zu berücksichtigen bleibt, dass mehrere qualitativ hochwertige Studien darauf hinweisen, dass die Intubationsnarkose zu einer zusätzlichen Morbidität und Mortalität im SE beitragen könnte [5, 29, 53, 55].

Stufe 4: Optionen im super-refraktären Status epilepticus

Persistiert oder tritt ein SE nach der Durchführung einer mindestens 24-stündigen Intubationsnarkose auf, so ist von einem super-refraktären SE auszugehen [42]. Für diese Situation bestehen verschiedene Therapieoptionen, die jedoch alle nicht evidenzbasiert sind. Fallserien und Fallberichte liegen unter anderem zu Inhalationsnarkotika, ketogener Diät (auch mit intravenöser Induktion), *Magnesium*, *Oxcarbazepin*, *Perampanel*, *Stiripentol*, *Topiramat*, *Steroiden*, *Immunglobulinen* und *Hypothermie* vor [13, 19, 34, 44, 48–50, 57]. Auch ein epilepsiechirurgischer Eingriff kann in der Situation erwogen werden. **Tabelle 4** gibt einen Überblick über verschiedene Therapieoptionen mit oral verfügbaren Antikonvulsiva.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist zur Verbesserung des Outcomes des SE insbesondere die schnelle Einleitung einer ausreichend hoch dosierten Behandlung mit *Benzodiazepinen* sowie weiteren *Antikonvulsiva* entscheidend. Um die Schnelligkeit der initialen Behandlung zu sichern, ist daher die Etablierung eines Therapiestandards vor Ort wichtig [14], um die entsprechenden Behandlungsempfehlungen schnell umsetzen zu können.

Interessenkonflikterklärung

L. Kay erhielt Reisekostenunterstützung von UCB und Eisai.
S. Schubert-Bast erhielt Beratungs- und Referentenhonorare von Desitin Arzneimittel, Eisai, UCB Pharma, LivaNova und Zogenix.
F. Rosenow erhielt Beratungshonorare von Desitin Arzneimittel, Eisai, GW Pharma, UCB Pharma, Shire, Sandoz und Pfizer. Er erhielt Referentenhonorare von UCB Pharma, Eisai, Hexal, Medtronic und Zuwendungen für Weiterbildungsveranstaltungen von Nihon-Kohden, UCB Pharma, Medtronics, Cyberonics GW-Pharma und Cerbomed.
A. Strzelczyk erhielt Beratungs-, Referentenhonorare und/oder Unterstützung für Forschungsvorhaben von Desitin Arzneimittel, Eisai, GW pharmaceuticals, LivaNova, Marinus pharmaceuticals, Medtronic, Sage Therapeutics, UCB Pharma und Zogenix.

Literatur

1. Abend NS, Loddenkemper T. Management of pediatric status epilepticus. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16:301.
2. Aicua-Rapun I, Andre P, Rossetti AO, Decosterd LA, et al. Intravenous brivaracetam in status epilepticus: Correlation between loading dose, plasma levels and clinical response. *Epilepsy Res* 2019;149:88–91.
3. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, 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.
4. Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia* 2011;52:1292–6.
5. Alvarez V, Lee JW, Westover MB, Drislane FW, et al. Therapeutic coma for status epilepticus: Differing practices in a prospective multicenter study. *Neurology* 2016;87:1650–9.
6. Bede P, Lawlor D, Solanki D, Delanty N. Carbapenems and valproate: A consumptive relationship. *Epilepsia Open* 2017;2:107–11.
7. Beuchat I, Novy J, Rossetti AO. Newer antiepileptic drugs for status epilepticus in adults: What's the evidence? *CNS Drugs* 2018;32:259–67.
8. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006;5:246–56.
9. Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:2135–45.
10. Finnema SJ, Rossano S, Naganawa M, Henry S, et al. A single-center, open-label positron emission tomography study to evaluate brivaracetam and levetiracetam synaptic vesicle glycoprotein 2A binding in healthy volunteers. *Epilepsia* 2019;60:958–67.
11. Höfler J, Rohrer A, Kalss G, Zimmermann G, et al. (S)-Ketamine in refractory and super-refractory status epilepticus: A retrospective study. *CNS Drugs* 2016;30:869–76.
12. Höfler J, Trinka E. Intravenous ketamine in status epilepticus. *Epilepsia* 2018;59(Suppl 2):198–206.
13. Hottinger A, Sutter R, Marsch S, Rüegg S. Topiramate as an adjunctive treatment in patients with refractory status epilepticus: an observational cohort study. *CNS Drugs* 2012;26:761–72.
14. Jones S, Pahl C, Trinka E, Nashef L. A protocol for the in-hospital emergency drug management of convulsive status epilepticus in adults. *Pract Neurol* 2014;14:194–7.
15. Kadel J, Bauer S, Hermsen AM, Immisch I, et al. Use of emergency medication in adult patients with epilepsy: A multicentre cohort study from Germany. *CNS Drugs* 2018;32:771–81.
16. Kalss G, Rohrer A, Leitingner M, Pilz G, et al. Intravenous brivaracetam in status epilepticus: A retrospective single-center study. *Epilepsia* 2018;59(Suppl 2):228–33.
17. Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA_A receptors. *J Neurosci* 1997;17:7532–40.
18. Kay L, Reif PS, Belke M, Bauer S, et al. Intranasal midazolam during presurgical epilepsy monitoring is well tolerated, delays seizure recurrence, and protects from generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2015;56:1408–14.
19. Kellinghaus C, Berning S, Stogbauer F. Use of oxcarbazepine for treatment of refractory status epilepticus. *Seizure* 2014;23:151–4.
20. Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, Lang N, et al. Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice: Data from a prospective observational registry (SENSE). *Ann Neurol* 2019;85:421–32.
21. Kellinghaus C, Stogbauer F. Treatment of status epilepticus in a large community hospital. *Epilepsy Behav* 2012;23:235–40.

Übersicht

22. Knake S, Gruener J, Hatterer K, Klein KM, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:588–9.
23. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001;42:714–8.
24. Kortland LM, Alfter A, Bähr O, Carl B, et al. Costs and cost-driving factors for acute treatment of adults with status epilepticus: A multicenter cohort study from Germany. *Epilepsia* 2016;57:2056–66.
25. Kortland LM, Knake S, von Podewils F, Rosenow F, et al. Socioeconomic outcome and quality of life in adults after status epilepticus: A multicenter, longitudinal, matched case-control analysis from Germany. *Front Neurol* 2017;8:507.
26. Kuruvilla T, Bharucha NE. Cerebellar atrophy after acute phenytoin intoxication. *Epilepsia* 1997;38:500–2.
27. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993;43:483–8.
28. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcliPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2019;393:2125–34.
29. Marchi NA, Novy J, Faouzi M, Stähli C, et al. Status epilepticus: impact of therapeutic coma on outcome. *Crit Care Med* 2015;43:1003–9.
30. Muhlhofer WG, Layfield S, Lowenstein D, Lin CP, et al. Duration of therapeutic coma and outcome of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2019;60:921–34.
31. Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, Kervyn S, et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia* 2016;57:201–9.
32. Perrenoud M, Andre P, Alvarez V, Stahli C, et al. Intravenous lacosamide in status epilepticus: Correlation between loading dose, serum levels, and clinical response. *Epilepsy Res* 2017;135:38–42.
33. Power KN, Flaatten H, Gilhus NE, Engelsen BA. Propofol treatment in adult refractory status epilepticus. Mortality risk and outcome. *Epilepsy Res* 2011;94:53–60.
34. Rohracher A, Kals G, Neuray C, Höfler J, et al. Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit: A single-center audit of 30 patients. *Epilepsia* 2018;59(Suppl 2):234–42.
35. Rosenow F. Status epilepticus im Erwachsenenalter. In: Diener HC, Weimar C (Hrsg.). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2012.
36. Rossetti AO, Bromfield EB. Determinants of success in the use of oral levetiracetam in status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2006;8:651–4.
37. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, et al. Status epilepticus severity score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol* 2008;255:1561–6.
38. Schubert-Bast S, Strzelczyk A. Therapie des akuten konvulsiven Anfalls und Status epilepticus im Kindesalter. *Zeitschrift für Epileptologie* 2019;32:116–25.
39. Schubert-Bast S, Zöllner JP, Ansorge S, Hapfelmeier J, et al. Burden and epidemiology of status epilepticus in infants, children, and adolescents: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsia* 2019;60:911–20.
40. Semmlack S, Kaplan PW, Spiegel R, De Marchis GM, et al. Illness severity scoring in status epilepticus – When STESS meets APACHE II, SAPS II, and SOFA. *Epilepsia* 2019;60:189–200.
41. Semmlack S, Yeginsoy D, Spiegel R, Tisljar K, et al. Emergency response to out-of-hospital status epilepticus: A 10-year observational cohort study. *Neurology* 2017;89:376–84.
42. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011;134:2802–18.
43. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012;366:591–600.
44. Stojanova V, Rossetti AO. Oral topiramate as an add-on treatment for refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2012;125:e7–e11.
45. Strzelczyk A, Ansorge S, Hapfelmeier J, Bonthapally V, et al. Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: A population-based study from Germany. *Epilepsia* 2017;58:1533–41.
46. Strzelczyk A, Kay L, Bauer S, Immisch I, et al. Use of brivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus. *Epilepsia* 2018;59:1549–56.
47. Strzelczyk A, Kay L, Kellinghaus C, Knake S, et al. Concepts for prehospital and initial in-hospital therapy of status epilepticus. *Neurology International Open* 2017;01:E217–23.
48. Strzelczyk A, Knake S, Kälviäinen R, Santamarina E, et al. Perampanel for treatment of status epilepticus in Austria, Finland, Germany, and Spain. *Acta Neurol Scand* 2019;139:369–76.
49. Strzelczyk A, Kortland LM, Knake S, Rosenow F. Stiripentol for the treatment of super-refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2015;132:435–9.
50. Strzelczyk A, Reif PS, Bauer S, Belke M, et al. Intravenous initiation and maintenance of ketogenic diet: proof of concept in super-refractory status epilepticus. *Seizure* 2013;22:581–3.
51. Strzelczyk A, Steinig I, Willems LM, Reif PS, et al. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus with brivaracetam: A cohort study from two German university hospitals. *Epilepsy Behav* 2017;70:177–81.
52. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia* 2017;58:933–50.
53. Sutter R, De Marchis GM, Semmlack S, Fuhr P, et al. Anesthetics and outcome in status epilepticus: A matched two-center cohort study. *CNS Drugs* 2017;31:65–74.
54. Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Outcome predictors for status epilepticus – what really counts. *Nat Rev Neurol* 2013;9:525–34.
55. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, et al. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology* 2014;82:656–64.
56. Sutter R, Marsch S, Rüegg S. Safety and efficacy of intravenous lacosamide for adjunctive treatment of refractory status epilepticus: a comparative cohort study. *CNS Drugs* 2013;27:321–9.
57. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, Roehl K, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2014;82:665–70.
58. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:792–8.
59. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515–23.
60. U.S. Food and Drug Administration. NAYZILAM (midazolam) Approved by FDA 2019: <https://www.accessdata.fda.gov/> – New Drug Application (NDA): 211321.