Stufenadaptierte Therapie des Status epilepticus

*Adam Strzelczyk
Felix Rosenow*

Unter dieser Rubrik sind bereits erschienen:

Stufenadaptierte Therapie des Status epilepticus A. Strzelczyk,
F. Rosenow Heft 1/2018

ALLES ONLINE LESEN

Mit der eRef lesen Sie Ihre Zeitschrift:
online wie offline, am PC und mobil, alle bereits
erschiedenen Artikel. Für Abonnenten kostenlos!
<https://eref.thieme.de/neurologie-u2d>

JETZT FREISCHALTEN

Sie haben Ihre Zeitschrift noch nicht
freigeschaltet? Ein Klick genügt:
www.thieme.de/eref-registrierung

Stufenadaptierte Therapie des Status epilepticus

Adam Strzelczyk, Felix Rosenow

Der Status epilepticus ist ein wichtiger neurologischer Notfall, der einer sofortigen medizinischen Behandlung bedarf. Eine Vielzahl von Benzodiazepinen, Antikonvulsiva und Anästhetika wird zur akuten prä- und intrahospitalen Behandlung des Status epilepticus eingesetzt. Da eine lange Statusdauer mit dem Outcome negativ korreliert, ist eine schnelle, ausreichend dosierte und an die Statusschwere angepasste Behandlung essenziell, um das funktionelle Outcome zu optimieren und die Mortalität zu reduzieren.

ABKÜRZUNGEN

AED	Anti-epileptic Drug
AV-Block	atrioventrikulärer Block
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
GABA	Gammaaminobuttersäure
GTKSE	Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle
ILAE	International League against Epilepsy
INR	International Normalized Ratio
NMDA	N-Methyl-D-Asparaginsäure bzw. N-Methyl-D-Aspartat
PQ-Intervall	Beginn der P-Welle bis zum Anfang des QRS-Komplexes
SE	Status epilepticus
STEES	Status Epilepticus Severity Score

Epidemiologie

Der Status epilepticus (SE) ist einer der häufigsten Notfälle in der Neurologie, der mit einer erheblichen Mortalität und Morbidität assoziiert ist. Die Jahresinzidenz liegt in Deutschland bei ca. 20/100 000, und es ist mindestens von 16 000–20 000 Fällen pro Jahr in Deutschland auszugehen [1, 2].

Die Krankenhausmortalität des SE liegt durchschnittlich bei 10–20% und hängt maßgeblich von der Grunderkrankung, dem Alter und der Refraktärität des SE ab. Beim nonrefraktären Verlauf liegt die Mortalität bei 10%, bei refraktärem Verlauf bei 15% und steigt beim superrefraktären Verlauf auf 40% an [1–3].

Der SE ist mit durchschnittlichen stationären Behandlungskosten von ca. 15 000 Euro und einer mittleren Krankenhausverweildauer von 19 Tagen assoziiert [4].

Prognose

Zur Prognose bei Aufnahme kann der Status Epilepticus Severity Score (STEES) herangezogen werden (s. Übersicht).

ÜBERSICHT

Parameter des Status Epilepticus Severity Score (STEES)

- Bewusstseinsstatus
 - 0 Punkte bei wachen oder somnolenten Patienten
 - 1 Punkt bei Stupor oder Koma
- schlimmste Art des Anfalls
 - 0 Punkte bei einfach-fokalen, komplex-fokalen, Absencen- oder myoklonischen SE
 - 1 Punkt bei generalisiert-convulsiven SE
 - 2 Punkte bei nonconvulsiven SE mit Koma
- Alter
 - 0 Punkte bei Alter < 65 Jahre
 - 2 Punkte bei Alter ≥ 65 Jahre
- Anamnese früherer epileptischer Anfälle
 - 0 Punkte bei Anfällen in der Vorgeschichte
 - 1 Punkt ohne Anfälle in der Vorgeschichte

minimale Punktzahl: 0 Punkte

maximale Punktzahl: 6 Punkte

Als prognostisch ungünstig im Status Epilepticus Severity Score (STESS) gelten:

- Stupor bzw. Koma bei Aufnahme,
- generalisiert konvulsiver bzw. nonkonvulsiver SE mit Koma,
- Alter über 65 Jahren und
- keine Vorgeschichte epileptischer Anfälle.

Prognostisch günstig sind hingegen:

- ein wacher Patient bei Aufnahme oder
- ein einfach- oder komplex-fokaler SE bzw. ein Absencenstatus oder myoklonischer SE bei genetisch generalisierter Epilepsie [5].

Definition

DEFINITION

Status epilepticus

Als SE werden epileptische Anfälle angesehen, die eine Dauer von 5 Minuten überschreiten bzw. eine Reihe von einzelnen epileptischen Anfällen, zwischen denen keine vollständige Restitution zum vorbestehenden neurologischen Befund eintritt.

Alle semiologischen Formen epileptischer Anfälle können auch als Status epilepticus auftreten.

Bereits im Jahr 1999 wurde die Zeitgrenze von 5 Minuten als operationale Definition eines SE von Lowenstein eingeführt, um die schnellstmögliche Behandlung zu gewährleisten [6]. Bezüglich der Zeitgrenze von 5 Minuten unterscheidet die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie nicht zwischen verschiedenen Anfallsformen [7], während die Definition der International League against Epilepsy (ILAE) aus dem Jahr 2015 zwei Zeitgrenzen (t_1 , t_2) aufführt, die den Übergang eines Anfalls in Abhängigkeit von der Semiologie in einen SE (t_1) definieren und den Beginn (t_2) einer neuronalen Schädigung für wahrscheinlich erachten.

Merke

Laut Definition der ILAE im Hinblick auf den Beginn einer Behandlung des SE (t_1) wird die Zeitgrenze für einen SE generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (GTKSE) bei 5 Minuten, für einen SE komplex-fokaler Anfälle bei 10 Minuten und für einen Absencenstatus bei 10–15 Minuten gesetzt.

Eine durch den SE verursachte neuronale Schädigung wird ab einer Dauer (t_2) von 30 Minuten für den GTKSE und ab 60 Minuten für den SE komplex-fokaler Anfälle angenommen, während es für den Absencenstatus unklar ist, ob und ab wann dieser zu einer Hirnschädigung führt [8].

Die Phasen eines Status epilepticus

Klinisch werden vier Phasen eines SE unterschieden [10], die eng mit den in der Folge beschriebenen Behandlungsstufen assoziiert sind. Die genannten zeitlichen Vorgaben gelten für einen GTKSE.

Initialphase

Ein 5–10 Minuten andauernder Anfall oder kontinuierliche Anfallsaktivität. Es besteht noch eine relevante Wahrscheinlichkeit des spontanen Sistierens. Die Initialtherapie erfolgt mit einem ausreichend hoch dosierten Benzodiazepin.

Etablierter Status epilepticus

Für mindestens 10–30 (maximal 60) Minuten andauernder Anfall/epileptische Aktivität im EEG bzw. Serie von Anfällen, zwischen denen der Patient das Bewusstsein nicht wiedererlangt (► **Abb. 1**). Zusätzlich zur Initialtherapie mit einem Benzodiazepin folgt die intravenöse Gabe eines Antikonvulsivums.

Merke

Beim Status epilepticus besteht ein erhöhtes Risiko, dass die Anfallsaktivität nicht spontan sistiert.

Refraktärer Status epilepticus

Ein refraktärer Status epilepticus ist ein nach Versagen der ersten und zweiten Therapiestufe fortbestehender SE, meist 30–60 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.

Merke

Die Dringlichkeit der Therapie ist bei generalisiert konvulsivem Status epilepticus am höchsten.

Superrefraktärer Status epilepticus

Ein superrefraktärer SE wird bei Versagen der Intubationsnarkose angenommen. Definitionsgemäß sollte die Behandlung mit Anästhetika für 24 Stunden erfolgt sein [10].

Grundlagen des Managements eines 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 [9]. Die Behandlung eines SE ist nach Möglichkeit auf einer neurologischen Intensivstation durchzuführen, jedoch sollte eine Verbringung des Patienten auf eine solche nicht die initiale Therapie verzögern.

► **Abb. 1** EEG eines non-convulsiven generalisierten Status epilepticus.

Cave

Insbesondere beim nonkonvulsiven SE oder einem fokalen SE, die sich mit nur geringen neurologischen Auffälligkeiten präsentieren können, erfolgt die Diagnosestellung häufig erst durch ein EEG.

Wie prähospital können in einem entsprechenden Setting die Überwachungsmöglichkeiten eingeschränkt sein, und entsprechend ist die initiale Therapie anzupassen.

Stufenadaptierte Behandlungsprinzipien

Stufe 1: Initialphase der Behandlung

Sowohl klinische [6,11] wie tierexperimentelle Daten [12] 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 [13].

Merke

Deshalb sollte so rasch wie möglich, am besten schon vor Erreichen der Klinik, mit einer antikonvulsiven Therapie begonnen werden [11].

TIPP

Benzodiazepine sind Mittel der 1. Wahl in der Initialphase des SE und sollten schon prähospital durch Rettungsdienst oder Laien verabreicht werden [14,15].

Lorazepam

Klinisch ist insbesondere Lorazepam aufgrund der längeren intrazerebralen Halbwertszeit und des damit geringeren Risikos des Auftretens erneuter Anfälle geeignet und auch evidenzbasierte Initialtherapie.

Clonazepam

Alternativ wird häufig Clonazepam gegeben, das mit einer lang anhaltenden Wirksamkeit ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften wie Lorazepam aufweist und langsam als Bolus intravenös appliziert werden sollte.

Diazepam und Midazolam

Bei Einsatz dieser beiden Substanzen sollte wegen der kürzeren intrazerebralen Halbwertszeit und der Möglichkeit eines Anfallsrezidivs parallel bereits eine Schnellaufsättigung mit einem Antikonvulsivum (Stufe 2) erfolgen.

Die Details einzelner Benzodiazepine s. ► **Tab. 1**.

In der RAMPART-Studie wurde im Rettungsdienst die intramuskuläre Gabe von Midazolam (10 mg Gesamtdosis mittels Applikator, 5 mg bei Körpergewicht ab 13 kg bis 40 kg) gegenüber intravenösem Lorazepam (4 mg Gesamtdosis, 2 mg bei Körpergewicht ab 13 kg bis 40 kg) verglichen [17]. Intramuskuläres Midazolam war gegenüber intravenösem Lorazepam bezüglich der Rate der bei Aufnahme in Krankenhaus kontrollierten GTKSE überlegen. Hierfür war die kürzere Dauer bis zur initialen Applikation ausschlaggebend: Dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit einer zügigen Gabe von Benzodiazepinen im SE. Die Dauer von der Applikation bis zur Durchbrechung des SE war im intravenösen Arm kürzer, wirkte sich jedoch in Anbetracht der längeren Zeitdauer bis zur Etablierung eines intravenösen Zuganges nicht begünstigend auf die Statistik aus [17].

TIPP

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].

Auf die sublinguale Gabe von Lorazepam-Schmelztabletten und die orale Gabe von anderen Benzodiazepin-Tropfen sollte im SE verzichtet werden, da eine lange Resorptionshalbwertszeit von ca. 20 Minuten vorliegen kann [14].

Stufe 2: Intravenöse antikonvulsive Behandlung

Bei Fortbestehen des SE bzw. nach Durchbrechen mit Benzodiazepinen zur Prophylaxe von erneut auftretenden Anfällen sollte eine Schnellaufsättigung mit Antikonvulsiva erfolgen. Intravenöse Darreichungsformen stehen für Phenobarbital, Phenytoin, Valproat, Levetiracetam, Lacosamid und Brivaracetam zur Verfügung (► **Tab. 2**). Die Leitlinie der DGN zur Behandlung des SE im Erwachsenenalter empfiehlt die Verwendung von Phenytoin. Als Alternativen bzw. bei Kontraindikationen werden Valproat, Levetiracetam und Phenobarbital in Betracht gezogen [7].

Phenytoin

Phenytoin sollte mit einer Dosierung von 20 mg/kgKG und einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/min durch einen sicher intravenös liegenden großlumigen Zugang, besser einen zentralvenösen Katheter verabreicht werden. Im Verlauf ist eine Phenytoin-Serumkonzentration von 20 µg/ml (bis maximal 25 µg/ml) anzustreben.

Nachteilig bei Phenytoin ist die relativ langsame Infusionsgeschwindigkeit, die aufgrund des proarrhythmogenen Effektes nicht überschritten werden sollte. Zudem ist Phenytoin – wie auch Thiopental – gewebetoxisch. Intoxi-

► **Tab. 1** Übersicht über Benzodiazepine zur Akuttherapie prolongierter Anfälle und Status epilepticus, adaptiert nach [16].

	Midazolam	Lorazepam	Clonazepam	Diazepam
typische Initialdosis beim Erwachsenen**	5–10 mg, fraktioniert in Schritten von 2–3 mg	2–4 mg**	1 mg	10 mg**
empfohlene intravenöse Dosierung	0,1 mg/kgKG	0,05–0,1 mg/kgKG	0,015 mg/kgKG	0,15 mg/kgKG
Maximaldosis	20 mg	8 mg	3 mg	30 mg
Applikationsarten	intravenös intranasal bukkal intramuskulär	intravenös	intravenös	intravenös rektal
Halbwertszeit	3–4 Stunden	12–16 Stunden	30–40 Stunden	20–100 Stunden*
Interaktionen	wenige	wenige	viele	viele
Gewebetoxizität	gering	gering	gering	gering

KG = Körpergewicht

* Wegen der schnellen Umverteilung liegt eine kurze Wirkdauer im Zentralnervensystem vor.

** Um eine Unterdosierung zu vermeiden, ist insbesondere die erneute Gabe von Lorazepam und Diazepam über die typische Initialdosis (entspricht 1–2 Ampullen) hinaus vorzunehmen (Cave: Atemdepression).

► **Tab. 2** Überblick über intravenös verfügbare Antikonvulsiva, adaptiert nach [16].

	Phenobarbital	Phenytoin	Valproat	Levetiracetam	Lacosamid	Brivaracetam
typische Initialdosis beim Erwachsenen [§]	500–700 mg	1200–1500 mg	2100 mg	2000–4000 mg	400 mg	200 mg
intravenöse Dosierung	10 mg/kgKG**	15–20 mg/kgKG**	30 mg/kgKG	30–60 mg/kgKG	5 mg/kgKG 200–600 mg	100–400 mg
Infusionsgeschwindigkeit	100 mg/min	maximal 50 mg/min, maximal 30 mg/kgKG	maximal 10 mg/kgKG/min	maximal 500 mg/min	15 min	Bolusinjektion
Ziel-Serumkonzentration	30–50 µg/ml	20–25 µg/ml	100–120 µg/ml	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
Halbwertszeit	60–150 Stunden	20–60 Stunden	12–16 Stunden	6–8 Stunden	13 Stunden	8–9 Stunden
Bestimmung von Serumkonzentration	empfohlen (toxisch ab 50 µg/ml)	empfohlen (toxisch ab 25 µg/ml)	nein (Nebenwirkungen ab 100 µg/ml)	nein	nein	nein
Interaktionen	sehr viele	sehr viele	sehr viele	keine	keine	minimal
Atemdepression	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kreislaufdepression	Monitoring erforderlich*	Monitoring erforderlich*	nein	nein	nein*	nein
Vigilanz	Sedierung	Sedierung	Somnolenz	Somnolenz	Somnolenz	Somnolenz
Gewebetoxizität	hoch	sehr hoch	strenge i. v. Gabe	sehr gering	sehr gering	sehr gering

* 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.

** Bei Treiman et al. wurde Phenobarbital mit 15 mg/kgKG und Phenytoin mit 18 mg/kgKG verabreicht [19].

§ Ein Körpergewicht von 70 kg wurde zugrunde gelegt.

kationen können zu irreversiblen Kleinhirnschäden führen. Aus den oben genannten Limitationen ergeben sich Einschränkungen für die Initialtherapie ohne Vorliegen eines zentralvenösen Katheters sowie ohne kontinuierliche Überwachung der Vitalfunktionen, sodass in vielen Zentren Phenytoin mittlerweile oft als Mittel der 4. Wahl nach Levetiracetam, Valproat und Lacosamid eingesetzt wird [4,20,21].

Valproat

Valproat sollte mit einer Dosis von 20–30 mg/kgKG und einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 10 mg/kgKG/min gegeben werden. Dies ist bei Bedarf nach 10 Minuten zu wiederholen, dann ist mit maximal 10 mg/kgKG zu infundieren. Für die Weiterbehandlung sollte eine Valproat-Serumkonzentration von 100–120 µg/ml angestrebt werden [21].

Eine wichtige Kontraindikation ist eine bekannte Mitochondriopathie. Da Valproat zu einer Thrombozytopathie und einem Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom führen kann, ist ein Einsatz bei Patienten mit Blutungsneigung

und Operationsnotwendigkeit problematisch. Eine Leberschädigung, Pankreatitis, sowie eine Therapie mit Marcumar (Blutungsneigung und Entgleisung der INR) sind weitere Kontraindikationen. Zudem kann bei Komedikation mit Carbapenemen oft keine ausreichende Serumkonzentration erreicht werden.

Valproat ist neben den Benzodiazepinen Mittel der Wahl für Patienten im Absencenstatus.

Levetiracetam

Levetiracetam ist mit einer Dosis von 30 mg/kgKG unter maximaler Infusionsgeschwindigkeit von 500 mg/min zu verabreichen, dies ist bei Bedarf nach 10 Minuten zu wiederholen. Die Gesamtdosis liegt bei maximal 60 mg/kgKG [21–23]. Bezüglich der Weiterbehandlung ist derzeit unklar, welche Serumkonzentration anzustreben ist. Bei Niereninsuffizienz sollte bezüglich der weiteren Therapie eine Dosisanpassung erfolgen. Levetiracetam ist insbesondere gut geeignet für kardial vorerkrankte, instabile Patienten.

Phenobarbital

Phenobarbital kann in einer Dosierung von bis zu 20 mg/kgKG unter maximaler Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/min verabreicht werden. Die Gabe entsprechend hoher Gesamtdosen ist nur unter Intensivmonitoring und unter Intubations- und Beatmungsbereitschaft möglich, sodass sich wie bei Phenytoin ein Einsatz ohne adäquate Überwachungsmöglichkeiten verbietet. Zudem sind Interaktionsrisiken und mögliche Intoxikation bei zusätzlicher Verwendung von Valproat als Enzyminhibitor zu bedenken. Bei Leberinsuffizienz sollte Phenobarbital nicht verwendet werden. Für die Weiterbehandlung sollte eine Serumkonzentration von 30–50 µg/ml angestrebt werden.

Lacosamid

Lacosamid steht seit 2008 als intravenös applizierbares Antikonvulsivum zur Verfügung, welches nach einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit in mehr als 500 Fällen eines SE eingesetzt wurde. Die Wirksamkeit lag bei 57%, und es zeigte sich eine gute Verträglichkeit [24, 25]. Am häufigsten werden Dosierungen von 5 mg/kgKG mit Applikation über ≥ 15 Minuten verwendet, die Initialdosis beträgt 200–600 mg.

Wegen der beschriebenen Verlängerung des PQ-Intervalls sollte der Einsatz bei Patienten mit AV-Block II. oder III. Grades nicht erfolgen und bei herzkranken Patienten zurückhaltend eingesetzt werden. Eine Dosisanpassung ist bei Nieren- und Leberinsuffizienz notwendig.

Brivaracetam

Das neueste, seit 2016 zugelassene intravenös applizierbare Antikonvulsivum ist Brivaracetam; die Daten zum Einsatz im SE sind auf wenige Fälle limitiert [26–28]. Am häufigsten werden initiale Dosierungen von 200–400 mg verwendet. Im Gegensatz zu anderen intravenös verabreichbaren Antikonvulsiva ist die Bolusinjektion einer unverdünnten Lösung möglich, was die Zeitspanne bis zur Applikation im SE weiter verkürzt. Da Brivaracetam im Vergleich zu Levetiracetam die Blut-Hirn-Schranke deutlich schneller passiert und seine Maximalkonzentration im Gehirn innerhalb von Minuten nach intravenöser Applikation erreicht [29], wird zukünftig zu klären sein, 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

Für die Durchführung einer therapeutischen Intubationsnarkose sind Midazolam und/oder Propofol Mittel der 1. Wahl. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Thiopental sollte dieses erst nachrangig eingesetzt werden.

Midazolam

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

Propofol

Propofol wird ebenfalls zunächst als Bolus von 2 mg/kgKG gegeben. Die Erhaltungsdosis wird dann nach EEG titriert, wobei, wie oben bereits erwähnt, ein Burst-Suppression-Muster angestrebt wird. Bei kontinuierlicher und mehr als 48 Stunden überdauernder Gabe von Propofol kann das sogenannte Propofol-Infusionssyndrom auftreten. Dieses ist durch Herzinsuffizienz, Azidose, Rhabdomyolyse und Nierenversagen gekennzeichnet. Klinisch auffällig ist eine grünliche oder rotbraune Verfärbung des Urins.

TIPP

Im Falle einer mehrtägigen Behandlung mit Propofol sollte ein Substanzwechsel oder die Kombination mit Midazolam zur Verringerung der Propofol-Dosis erwogen werden.

Thiopental

Thiopental wird mit 5 mg/kgKG initial als Bolus verabreicht. Die Erhaltungsdosis bemisst sich ebenfalls nach dem EEG mit dem Ziel eines Burst-Suppression-Musters und beläuft sich in der Regel auf ca. 3–5 mg/kgKG/h. Thiopental muss lichtgeschützt appliziert werden. Aufgrund der hypotensiven Wirkung kann die zusätzliche Gabe von Katecholaminen notwendig werden.

► **Tab. 3** gibt einen Überblick über die verwendeten Mittel zur therapeutischen Intubationsnarkose.

Merke

Grundsätzlich sollte die therapeutische Intubationsnarkose unter EEG-Kontrolle erfolgen.

Prinzipiell kann mit einer therapeutischen Intubationsnarkose eine Anfallssuppression, ein Burst-Suppression-Muster sowie eine vollständige EEG-Suppression erzielt werden. Eine vollständige Anfallssuppression sollte erreicht werden. Ob ein Burst-Suppression-Muster notwendig ist, bleibt fraglich, sicherlich sollte keine vollständige EEG-Suppression angestrebt werden.

► **Tab. 3** Übersicht über Mittel zur therapeutischen Intubationsnarkose.

	Propofol	Midazolam	Thiopental
Wirkmechanismus	GABA _A -Agonist NMDA-Antagonist	GABA _A -Agonist	GABA _A -Agonist NMDA-Antagonist
Halbwertszeit bei prolongierter Verabreichung	1 Stunde	6–50 Stunden Akkumulation im Fettgewebe	14–36 Stunden Akkumulation im Fettgewebe
initialer Bolus	2 mg/kgKG	0,1–0,3 mg/kgKG	2–7 mg/kgKG
Erhaltungsdosis	2–5 mg/kgKG/h	0,1–2,0 mg/kgKG/h	3–5 mg/kgKG/h
Besonderheiten	Gabe für wenige Tage Kombination mit Midazolam Cave: Propofol-Infusions-syndrom	zunehmend erhöhte Dosen notwendig (Tachyphylaxie) Kombination mit Propofol oder Ketamin	lichtgeschützte Applikation lange Abflutung Ileus Immunsuppression (Pneumonien)

GABA = Gammaaminobuttersäure

NMDA = N-Methyl-D-Asparaginsäure bzw. N-Methyl-D-aspartat

► **Tab. 4** Übersicht oral verfügbarer Antikonvulsiva in der Statustherapie.

Antikonvulsivum	Bolusdosis bei Erstgabe	Route	Erhaltungsdosis	Cave
Topiramat	400–600 mg	Magensonde	300–0–300 mg	Hyperammonämie in Kombination mit Valproat Azidose
Perampanel	8–12 mg, auch 16–32 mg als Erstgabe berichtet	Magensonde	0–0–12 mg (8–0–8)	Anstieg der Serumkonzentration von Oxcarbazepin
Zonisamid	300–400 mg	Magensonde	300–0–300 mg	
Stiripentol	2000–3000 mg	Magensonde	2000–0–2000 mg; ca. 50 mg/kgKG	hohe Therapiekosten
Oxcarbazepin	600 mg	Magensonde	600–600–600 mg	Hyponatriämie
Piracetam	1200–2400 mg	Magensonde	5 × 1200 mg	nur bei Myoklonien

TIPP

Die Intubationsnarkose sollte für 24 (bis 48) Stunden durchgeführt werden, danach ist eine schrittweise Reduktion der Narkose empfehlenswert.

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die Intubationsnarkose zu einer zusätzlichen Morbidität und Mortalität im SE beitragen könnte [30–33].

Stufe 4: Optionen im superrefraktären Status epilepticus

Persistiert oder tritt ein SE nach der Durchführung einer ≥ 24-stündigen Intubationsnarkose auf, so ist von einem superrefraktären SE auszugehen [10]. Für diese Situation ergeben sich eine Reihe von Therapieoptionen, die jedoch alle nicht evidenzbasiert sind. Fallserien und Fallberichte liegen unter anderem zu Inhalationsnarkotika, Ketamin,

ketogener Diät, Magnesium, Perampanel, Stiripentol, Topiramat, Steroiden, Immunglobulinen und Hypothermie vor [34–38]. Auch ein epilepsiechirurgischer Eingriff kann in der Situation erwogen werden.

► **Tab. 4** gibt einen Überblick über verschiedene Therapieoptionen mit oral verfügbaren Antikonvulsiva.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist neben den nicht beeinflussbaren Größen wie Ätiologie, Komorbiditäten und Alter des Patienten das schnelle Einleiten einer ausreichend hoch dosierten Behandlung mit Benzodiazepinen und weiteren Antikonvulsiva für den Therapieerfolg entscheidend. Um die Schnelligkeit der initialen Behandlung zu sichern, ist daher die Etablierung eines Behandlungspfades vor Ort wichtig [39], um die entsprechende Behandlungsempfehlungen schnell umsetzen zu können.

FALLBEISPIEL

Ein 67 Jahre alter Mann wird hilflos und verwirrt am Gepäckband des Frankfurter Flughafens angetroffen. Die Vigilanz ist fluktuierend, und ein fokal-neurologisches Defizit kann in der neurologischen Untersuchung bis auf eine Desorientierung zur Zeit und zum Ort nicht festgestellt werden. Aufforderungen werden teilweise befolgt, Angaben zur Vorgeschichte liegen nicht vor.

In der akut durchgeführten cCT zeigen sich keine Auffälligkeiten. Ein im Anschluss veranlassetes EEG zeigt einen Absenzenstatus (► Abb. 2).

Die Therapie erfolgt intravenös mit 2 mg Lorazepam und 500 mg Levetiracetam. Sofort zeigt sich eine Besserung der Vigilanz: Der Patient berichtet über eine bekannte idiopathisch generalisierte Epilepsie unter Valproat-Therapie. Der Patient wird auf eigenen Wunsch direkt entlassen, um seine Reise fortzusetzen.

► Abb. 2 Die EEG zeigt einen Absenzenstatus bei 2,5–3-Hz-Spike-Wave-Komplexen.

KERNAUSSAGEN

- Der Status epilepticus (SE), einer der häufigsten neurologischen Notfälle, ist mit einer erheblichen Mortalität und Morbidität assoziiert.
- Zur Prognose bei Aufnahme kann der Status Epilepticus Severity Score (STESS) verwendet werden.
- Als Status epilepticus sind definiert
 - epileptische Anfälle, die eine Dauer von 5 Minuten überschreiten bzw.
 - eine Reihe von einzelnen epileptischen Anfällen, zwischen denen keine vollständige Restitution zum vorbestehenden neurologischen Befund eintritt.
- Klinisch werden vier Phasen eines SE unterschieden, an denen sich die stufenadaptierte Therapie orientiert.
- Stufe 1 (Initialphase): Das schnelle Einleiten einer ausreichend hoch dosierten Behandlung mit Benzodiazepinen ist für den Therapieerfolg beim SE entscheidend.
- Stufe 2 (etablierter Status epilepticus): Schnellaufsättigung mit Antikonvulsiva bei Fortbestehen des SE bzw. nach Durchbrechen mit Benzodiazepinen zur Prophylaxe von erneut auftretenden Anfällen.
- In Stufe 3 (refraktärer Status epilepticus) erfolgt eine therapeutische Intubationsnarkose, Mittel der Wahl sind Midazolam und/oder Propofol.
- Stufe 4 (superrefraktärer Status epilepticus): Es stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung, von denen jedoch keine evidenzbasiert ist.

Interessenkonflikt

A. Strzelczyk erhielt Beratungs-, Referentenhonorare und/oder Unterstützung für Forschungsvorhaben von Desitin Arzneimittel, Eisai, LivaNova, Sage Therapeutics, UCB Pharma 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, Medtronic, Cyberonics, GW-Pharma und Cerbomed.

Autorinnen/Autoren

Adam Strzelczyk

Prof. Dr. med. MHBA. 1999–2006 Studium der Humanmedizin in Heidelberg, New York, Zürich sowie an der St. George's Hospital Medical School in London. Ab 2006 Facharztausbildung zum Neurologen, Intensivmediziner und Geriater an der Klinik für Neurologie der Philipps-

Universität Marburg, dort seit 2012 Tätigkeit als Oberarzt. Seit 2015 leitender Oberarzt des Epilepsiezentrums Frankfurt Rhein-Main am Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt. Forschungsschwerpunkte sind u.a. die Therapie und Versorgung von Menschen mit Epilepsie und Status epilepticus, Neurophysiologie, Epilepsiechirurgie sowie kardiovaskuläre Veränderung bei Epilepsie und mögliche Implikationen für den SUDEP.

Felix Rosenow

Prof. Dr. med. MHBA. 1982–1988 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. 1988–1994 Facharztausbildung an der Universität Köln und Promotionsstipendiat des Max-Planck-Instituts für Neurologische Forschung Köln. 1994–1995 Wissenschaftlicher Assistent

(C1) an der Klinik für Neurologie der Universität Köln. 1995–1997 Clinical Fellow, Department of Neurology, Section of Epilepsy and Sleep Disorders, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA. 1997–2015 Leiter des Epilepsiezentrums und Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg; dort 2001–2004 Ulran-Professor für Neurologie (C3). Seit 2015 Leiter des Epilepsiezentrums Frankfurt Rhein-Main am Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk

Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie
Goethe-Universität Frankfurt
Schleusenweg 2–16, Haus 95
60528 Frankfurt am Main
strzelczyk@med.uni-frankfurt.de

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, Frankfurt am Main.

Literatur

- [1] Knake S, Rosenow F, Vescevi M et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001; 42: 714–718. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.01101.x
- [2] Strzelczyk A, Ansorge S, Hapfelmeier J et al. Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: A population-based study from Germany. *Epilepsia* 2017; 58: 1533–1541. doi:10.1111/epi.13837
- [3] Kortland LM, Knake S, von Podewils F et al. Socioeconomic Outcome and quality of life in adults after status epilepticus: a multicenter, longitudinal, matched case-control analysis from Germany. *Frontiers Neurol* 2017; 8: 507. doi:10.3389/fneur.2017.00507
- [4] Kortland LM, Alfter A, Bahr O et al. Costs and cost-driving factors for acute treatment of adults with status epilepticus: A multicenter cohort study from Germany. *Epilepsia* 2016; 57: 2056–2066. doi:10.1111/epi.13584
- [5] Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA et al. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol* 2008; 255: 1561–1566. doi:10.1007/s00415-008-0989-1
- [6] Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993; 43: 483–488
- [7] Rosenow F. Status epilepticus im Erwachsenenalter. In: Diener HC, Weimar C, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme; 2012: 48–57
- [8] Trinka E, Cock H, Hesdorffer D et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56: 1515–1523. doi:10.1111/epi.13121
- [9] Beuchat I, Novy J, Rossetti AO. Newer Antiepileptic Drugs for Status Epilepticus in Adults: What's the Evidence? *CNS Drugs* 2018; 32: 259–267. doi:10.1007/s40263-018-0509-5
- [10] 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: 2802–2818. doi:10.1093/brain/awr215
- [11] 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: 631–637. doi:10.1056/NEJMoa002141
- [12] Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABAA receptors. *J Neurosci* 1997; 17: 7532–7540
- [13] Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006; 5: 246–256. doi:10.1016/S1474-4422(06)70374-X
- [14] Kadel J, Bauer S, Hermsen AM et al. Use of emergency medication in adult patients with epilepsy: a multicentre cohort study from Germany. *CNS Drugs* 2018; 32: 771–781. doi:10.1007/s40263-018-0544-2
- [15] Semmlack S, Yeginsoy D, Spiegel R et al. Emergency response to out-of-hospital status epilepticus: A 10-year observational cohort study. *Neurology* 2017; 89: 376–384. doi:10.1212/WNL.0000000000004147
- [16] Strzelczyk A, Kay L, Kellinghaus C et al. Concepts for prehospital and initial in-hospital therapy of status epilepticus. *Neurology International Open* 2017; 1: E217–E223. doi:10.1055/s-0043-110486
- [17] Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012; 366: 591–600. doi:10.1056/NEJMoa1107494
- [18] Kay L, Reif PS, Belke M et al. Intranasal midazolam during pre-surgical epilepsy monitoring is well tolerated, delays seizure recurrence, and protects from generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2015; 56: 1408–1414. doi:10.1111/epi.13088
- [19] Treiman DM, Meyers PD, Walton NY 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: 792–798. doi:10.1056/NEJM199809173391202
- [20] Kellinghaus C, Stogbauer F. Treatment of status epilepticus in a large community hospital. *Epilepsy Behav* 2012; 23: 235–240. doi:10.1016/j.yebeh.2011.12.020
- [21] Alvarez V, Januel JM, Burnand B et al. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia* 2011; 52: 1292–1296. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03056.x
- [22] Knake S, Gruener J, Hattermer K et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008; 79: 588–589. doi:10.1136/jnnp.2007.130260
- [23] Rossetti AO, Bromfield EB. Determinants of success in the use of oral levetiracetam in status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 651–654. doi:10.1016/j.yebeh.2006.01.006
- [24] Strzelczyk A, Zollner JP, Willems LM et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia* 2017; 58: 933–950. doi:10.1111/epi.13716
- [25] Perrenoud M, Andre P, Alvarez V et al. Intravenous lacosamide in status epilepticus: Correlation between loading dose, serum levels, and clinical response. *Epilepsy Res* 2017; 135: 38–42. doi:10.1016/j.eplepsyres.2017.05.007
- [26] Strzelczyk A, Steinig I, Willems LM et al. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus with brivaracetam: A cohort study from two German university hospitals. *Epilepsy Behav* 2017; 70: 177–181. doi:10.1016/j.yebeh.2017.03.028
- [27] Strzelczyk A, Kay L, Bauer S et al. Use of brivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus. *Epilepsia* 2018; 59: 1549–1556. doi:10.1111/epi.14476
- [28] Kalss G, Rohrer A, Leitinger M et al. Intravenous brivaracetam in status epilepticus: A retrospective single-center study. *Epilepsia* 2018. doi:10.1111/epi.14486
- [29] Nicolas JM, Hannestad J, Holden D 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: 201–209. doi:10.1111/epi.13267
- [30] Sutter R, Marsch S, Fuhr P et al. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology* 2014; 82: 656–664. doi:10.1212/WNL.0000000000000009
- [31] Marchi NA, Novy J, Faouzi M et al. Status epilepticus: impact of therapeutic coma on outcome. *Crit Care Med* 2015; 43: 1003–1009. doi:10.1097/CCM.0000000000000881
- [32] Sutter R, De Marchis GM, Semmlack S et al. Anesthetics and outcome in status epilepticus: a matched two-center cohort study. *CNS Drugs* 2017; 31: 65–74. doi:10.1007/s40263-016-0389-5

- [33] Alvarez V, Lee JW, Westover MB et al. Therapeutic coma for status epilepticus: Differing practices in a prospective multi-center study. *Neurology* 2016; 87: 1650–1659. doi:10.1212/WNL.0000000000003224
- [34] Hofler J, Rohrer A, Kalss G et al. (S)-ketamine in refractory and super-refractory status epilepticus: retrospective study. *CNS Drugs* 2016; 30: 869–876. doi:10.1007/s40263-016-0371-2
- [35] Stojanova V, Rossetti AO. Oral topiramate as an add-on treatment for refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2012; 125: e7–e11. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01562.x
- [36] Strzelczyk A, Kortland LM, Knake S et al. Stiripentol for the treatment of super-refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2015; 132: 435–439. doi:10.1111/ane.12403
- [37] Rohrer A, Kalss G, Neuray C 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. doi:10.1111/epi.14494

- [38] Kellinghaus C, Berning S, Stogbauer F. Use of oxcarbazepine for treatment of refractory status epilepticus. *Seizure* 2014; 23: 151–154. doi:10.1016/j.seizure.2013.11.002
- [39] Jones S, Pahl C, Trinka E et al. A protocol for the in-hospital emergency drug management of convulsive status epilepticus in adults. *Pract Neurol* 2014; 14: 194–197. doi:10.1136/pract-neurol-2013-000712

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0657-8254>
 Neurologie up2date 2018; 1: 67–79
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 2511-3453

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter cme.thieme.de/hilfe eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter eref.thieme.de/CXB7EK6 oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel zur Eingabe der Antworten.

VNR 2760512018154652812

Frage 1

Welche Aussage zum Status epilepticus ist falsch?

- A Alle epileptischen Anfälle können auch als Status epilepticus auftreten.
- B Klinisch werden 4 Phasen des Status epilepticus unterschieden.
- C Die Dringlichkeit der Therapie ist bei generalisiert konvulsivem Status epilepticus am höchsten.
- D Der Status epilepticus tritt ausschließlich durch eine gestörte Erregungsleitung im Kleinhirn auf.
- E Beim Status epilepticus ist das Risiko erhöht, dass er nicht spontan sistiert.

Frage 2

Welche Aussage zur Epidemiologie des Status epilepticus ist falsch?

- A Der Status epilepticus ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.
- B Die Inzidenz in Deutschland liegt bei ca. 20 Fällen pro 100 000 Einwohner.
- C Es entstehen durchschnittliche Kosten von ca. 15 000 Euro pro Fall eines Status epilepticus.
- D Der Status epilepticus ist bei älteren Menschen häufiger.
- E Man rechnet in Deutschland mit jährlich 5000 Fällen.

Frage 3

Einer der folgenden Faktoren wird *nicht* im Status Epilepticus Severity Score (STESS) Score erhoben. Welcher?

- A Alter
- B Anamnese für epileptische Anfälle
- C Bewusstseinszustand
- D Geschlecht
- E Semiologie des Status epilepticus

Frage 4

Welche Substanz setzt man zur initialen Behandlung des Status epilepticus ein?

- A Brivaracetam
- B Lacosamid
- C Benzodiazepine (z. B. Lorazepam)
- D Thiopental
- E Propofol

Frage 5

Welches Benzodiazepin ist zur Akuttherapie eines Status epilepticus ungeeignet?

- A Midazolam
- B Lorazepam
- C Tetrazepam
- D Diazepam
- E Clonazepam

Frage 6

Welche Aussage zur Initialphase der Behandlung des Status epilepticus ist richtig?

- A Ein spontanes Sistieren eines Status epilepticus kommt nicht vor.
- B Eine stationäre Krankenhausbehandlung ist in der Regel nicht indiziert.
- C Die Initialtherapie sollte mit einem ausreichend hoch dosierten Benzodiazepin erfolgen.
- D Die Ursachenklärung sollte auf die Zeit nach erfolgreicher Behandlung des Status epilepticus verschoben werden.
- E Im Vergleich zur intramuskulären Gabe ist die intravenöse Gabe deutlich schneller zu bewerkstelligen.

► Weitere Fragen auf der folgenden Seite ...

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung...

Frage 7

Welche Aussage zur 2. Therapiestufe des Status epilepticus ist falsch?

- A Die Aufsättigung mit Antikonvulsiva sollte sehr langsam durchgeführt werden.
- B Bei Fortbestehen des Status epilepticus ist eine Therapie mit Valproat möglich.
- C Valproat, Levetiracetam und Phenobarbital sind Alternativen zu Phenytoin.
- D Nach Durchbrechen des Status epilepticus mit Benzodiazepinen sollte die Therapie mit Antikonvulsiva fortgeführt werden.
- E Während der Notfalltherapie sind Kontraindikationen für die zu verabreichenden Substanzen zu beachten.

Frage 8

Eine der folgenden Aussagen zur Kontraindikation für Antikonvulsiva in der Stufe 2 des Status epilepticus ist falsch. Welche?

- A Valproat sollte man bei Thrombopenie, Leberschädigung oder Pankreatitis nicht geben.
- B Phenytoin kann schwere Herzrhythmusstörungen verursachen und sollte bei kardialer Instabilität nicht gegeben werden.
- C Bei Kontraindikationen gegen Phenytoin dürfen gemäß Leitlinie Valproat, Levetiracetam und Phenobarbital ebenfalls nicht gegeben werden.
- D Levetiracetam ist für kardial vorerkrankte und instabile Patienten gut geeignet.
- E Valproat kann unter einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten zu einer Blutungsneigung führen.

Frage 9

Welche Aussage zum refraktären und superrefraktären Status epilepticus ist richtig?

- A Ein refraktärer Status epilepticus wird bei Fortbestehen trotz entsprechender Behandlung nach 30–60 Minuten angenommen.
- B Eine Narkose mit Erreichen einer Burst-Suppression sollte in diesem Zustand nicht durchgeführt werden.
- C Unter konsequenter Muskelrelaxation sind keine chronischen neurologischen Schädigungen durch einen Status epilepticus zu erwarten.
- D Das Evidenzniveau für verschiedene Therapien beim superrefraktären Status epilepticus ist sehr hoch.
- E Die EEG-Ableitung eignet sich beim superrefraktären Status epilepticus nicht zur Therapiekontrolle.

Frage 10

Welches Medikament kommt zur Therapie des refraktären Status epilepticus in Betracht?

- A Glutamat-Infusionslösung
- B Propofol
- C Propranolol
- D Flumazenil
- E Theophyllin