

Levetiracetam in der Behandlung des Status epilepticus – ein update

Levetiracetam for treatment of status epilepticus – an update

Autoren

Johannes Rösche¹, Maria Dudek², Anna Teleki², Jana Godau², Julian Bösel²

Institute

- 1 Klinikum Kassel GmbH, Klinik für Neurologie; Universität Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie
- 2 Klinikum Kassel GmbH, Klinik für Neurologie

Schlüsselwörter

Levetiracetam, Erfolgsrate, Status epilepticus

Key words

Levetiracetam, status epilepticus, success rate

eingereicht 11.09.2018

akzeptiert 23.12.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0832-8652>

Fortschr Neurol Psychiatr 2019; 87: 357–363

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0720-4299

Korrespondenzadresse

PD Dr. Dr. Johannes Rösche

Klinikum Kassel GmbH, Klinik für Neurologie

Mönchebergstr. 41-43

34125 Kassel

Tel.: 05619804051

Fax.: 05619806979

E-Mail: Johannes.Roesche@klinikum-kassel.de

ZUSAMMENFASSUNG

Seit 2004 liegen Publikationen zum Einsatz von Levetiracetam beim Status epilepticus vor. In der vorliegenden Arbeit

werden basierend auf einer PubMed-Literatur-Recherche vom 06.07.2018 die nach dem 12.12.2011 erschienenen Arbeiten zusammenfassend dargestellt und in der Diskussion mit den älteren Arbeiten verglichen. Es wurden 28 Behandlungsepisoden in Berichten über 1-2 Fälle und 412 Behandlungsepisoden in Fallserien und prospektiven Studien beschrieben. Dabei ließ sich aus den Fallserien und Studien ein hochwahrscheinlicher Mittelwert der Erfolgsrate für die Status-Durchbrechung von 55,0%-59,4% ableiten. Aufgrund des zu vermutenden verzögerten Wirkungseintritts des Levetiracetams ist sein Einsatz beim Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle dennoch zu hinterfragen. Als Loading-Dosis erscheinen 30 mg / kg KG angemessen

ABSTRACT

Since 2004 several reports on the treatment of status epilepticus with levetiracetam have been published. In this review, the results of a PubMed-based search of publications December 12, 2011 - July 6, 2018 are summarized and compared to those of earlier publications. In total, 28 treatment episodes in case reports, each on one or two cases of treatment episodes, and 412 treatment episodes in case series and prospective studies were analyzed. Case series and prospective studies reported an average success rate for termination of status probably of 55,0%-59,4%. Since preclinical data suggest a delayed effect of levetiracetam, its use in the treatment of generalized convulsive status epilepticus appears still questionable. A loading dose of 30 mg / kg seems to be reasonable.

Einleitung

Levetiracetam (LEV) ist in Deutschland seit November 2000 im Handel. Mit einer auch bei oraler Gabe etwa 100%igen Bioverfügbarkeit, fehlendem hepatischen Metabolismus und minimalem Interaktionspotential [1] ist es geeignet zum Einsatz in pharmakologisch unübersichtlichen Notfallsituationen. Daher liegen seit 2004 Publikationen zum Einsatz des LEV beim Status epilepticus (SE) vor [2]. Basierend auf einer PubMed-Literatur-Recherche vom 12.12.2011 wurden die Behandlungsergebnisse des Einsatzes von LEV beim SE zuletzt im Januar 2013 in dieser

Zeitschrift dargestellt [3]. LEV war zum damaligen Zeitpunkt in Dosierungen zwischen 500-9000 mg angewendet worden. In pädiatrischen Fallberichten wurden im Mittel 56 mg / kg (Bereich 20 mg / kg – 115 mg / kg) gegeben. Auf Basis der damals verfügbaren Fallserien wurde eine Gesamterfolgsrate von 53,7-58,1% geschätzt. Nun wurde unlängst in einer retrospektiven Datenbankanalyse [4] darauf hingewiesen, dass mit zunehmendem Einsatz neuerer Antiepileptika in der Behandlung des Status epilepticus, welcher wohl schwerpunktmäßig auf den zunehmenden Einsatz von LEV zurückzuführen war, es zu vermehrten neuen

neurologischen Defiziten bei Entlassung und vermehrten refraktären Verläufen gekommen war. Der genaue Anteil des LEV-Einsatzes an dieser Entwicklung lässt sich aus jener Arbeit nicht erkennen. Die Arbeit wurde jedoch zum Anlass genommen, die aktuellen Daten zum Einsatz von LEV beim SE kritisch zu sichten. Dabei soll insbesondere die Pharmakokinetik der Substanz bezüglich ihres Übertritts über die Blut-Hirnschranke in die Beurteilung einfließen.

Methode

Wir führten am 06.07.2018 eine erneute PubMed-Literatur-Recherche mit den Suchwörtern „Levetiracetam“ und „Status epilepticus“ durch. Es wurden 47 Arbeiten in PubMed gefunden, von denen 44 Einzelfallberichte, Fallserien oder prospektive Studien über LEV bei SE waren und analysiert wurden. Die Arbeit von Redecker und Mitarbeitern 2015 [5] wurde nicht berücksichtigt, da sie lediglich eine Vorabpublikation vorläufiger Daten darstellt,

die später vollständig publiziert wurden [6]. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurde die Arbeit von Misra und Kalita [7], da sie lediglich Daten einer bereits 2013 referierten Arbeit [8,3] enthält und mit einer älteren Studie [9] aus dem gleichen Haus zu Phenytoin und Valproat bei SE vergleicht. Ebenso nicht berücksichtigt wurde eine Vergleichsstudie zwischen LEV und Fosphenytoin [10], da hier die beiden Substanzen lediglich zum Erhalt des Behandlungserfolges eingesetzt wurden, nachdem der SE durch Diazepam klinisch bereits durchbrochen war.

Es wurde für die Beschreibung des Behandlungserfolges zwischen Einzelfallberichten und Fallserien/prospektiven Studien unterschieden, da bei den Einzelfallberichten mit einem hohen Publikations-Bias zu rechnen ist. Als Behandlungserfolg wurde die Durchbrechung des SE durch LEV nach Definition der jeweiligen Autoren gewertet. Die jeweiligen Definitionen werden zusammen mit anderen Charakteristika in ▶Tab. 1 aufgelistet und bei der Besprechung der einzelnen Arbeiten und in der Diskussion

▶Tab. 1 Auswertekriterien und Erfolgsraten

Auswertekriterium	Anzahl referierter Fälle (n=) und Erfolgsrate in %	Literatur
Anfallsbeendigung innerhalb von 10 Minuten nach Infusion und kein Wiederauftreten innerhalb von 24 Stunden	GTKSE (n = 4) 75% NKSE (n = 2) 100%	[11]
Nach Beginn der Levetiracetam-Infusion	NKSE (n = 1) 100%	[12]
Anfallsbeendigung 30 Minuten nach Infusionsbeginn	GTKSE (n = 20) FMSE (n = 2) gesamt 59,1%	[13]
Anfallsbeendigung 30 Minuten nach Infusionsende und keine Anhaltspunkte für weitere Anfallsaktivität innerhalb der nächsten 24 Stunden	GTKSE (n = 50) 78% unklar (n = 12) 33,3%	[14, 15]
Anfallsbeendigung 30 Minuten nach Infusionsbeginn und kein Wiederauftreten innerhalb der nächsten 12 Stunden	NKSE (n = 30) <40% ^a	[16]
Anfallsbeendigung 30 Minuten nach der Infusion und kein Wiederauftreten innerhalb der nächsten 6 Stunden	GTKSE (n = 18) 44,4%	[17]
„wenige“ Stunden nach erster LEV-Gabe	EPC (n = 1) 100%	[18]
Verhaltensänderung und EEG-Veränderung im Verlauf von 2 Monaten	NKSE (n = 1) 100%	[19]
„zeitlicher Zusammenhang“ mit Levetiracetam-Infusion	GTKSE / NKSE/ARS (n = 70) 83%	[20]
Clonazepam 1 mg über 1 Minute, dann LEV 2,5 g über 5 Minuten, Anfallsunterbrechung innerhalb 15 Min., d. h. 9 Min. nach Ende der LEV-Infusion.	GTKSE (n = 68) 74 % (vs. Placebo 84 %)	[21]
Anfallsende innerhalb von 10 Minuten nach Ende der LEV-Infusion	GTKSE, FSE (n = 46) 78,3%	[22]
Das letzte vor Ende der Anfallsaktivität verabreichte AED ohne Wiederauftreten von Anfällen innerhalb von 24h	GTKSE, FSE, NKSE (n = 38) 42%	[23]
Das letzte vor Ende des Status verabreichte AED	Gesamt (n = 101) 52 %, GTKSE (n = 17) 47,1 %, EPC (n = 20) 50 %, NKSE mit Koma (n = 6) 33,3 %, NKSE ohne Koma (n = 58) 55,2%	[6]
Das letzte innerhalb von 72 Stunden vor Status-Ende in die Medikation eingeführte AED ohne Änderung der Begleitmedikation	Gesamt (n = 101) 16,8 %, GTKSE (n = 17) 11,8 %, EPC (n = 20) 10 %, NKSE mit Koma (n = 6) 0 %, NKSE ohne Koma (n = 58) 22,4%	[6]
Das letzte innerhalb von 24 Stunden vor Status-Ende in die Medikation eingeführte oder in der Dosis erhöhte AED ohne Änderung der Begleitmedikation	Gesamt (n = 101) 36,6 %, GTKSE (n = 17) 41,2 %, EPC (n = 20) 45 %, NKSE mit Koma (n = 6) 16,7 %, NKSE ohne Koma (n = 58) 34,5%	[6]
Des letzte innerhalb von 72 Stunden vor Status-Ende in die Medikation eingeführte AED auch bei Änderung der Begleitmedikation	Gesamt (n = 101) 27,7 %, GTKSE (n = 17) 47,1 %, EPC (n = 20) 15 %, NKSE mit Koma (n = 6) 16,7 %, NKSE ohne Koma (n = 58) 27,6%	[6]

ARS = Acute repetitive seizures, GTKSE = Generalisierter tonisch-klonischer Status epilepticus, EPC = Epilepsia partialis continua, FMSE = Fokaler motorischer Status epilepticus, FSE = Fokaler Status epilepticus, NKSE = Nonkonvulsiver Status epilepticus.

bewertet. Als Erfolgsrate wurde die Anzahl der Behandlungserfolge bezogen auf die beschriebenen Behandlungsepisoden definiert.

Ergebnisse

Behandlungserfolg in den Einzelfallberichten: In der PubMed-Recherche wurden 26 Veröffentlichungen [11, 12, 18, 19, 24-45] über 1-2, d.h. insgesamt 28 Behandlungsepisoden gefunden. Davon konnten eine ungarische [37] und zwei japanische [27, 42] Arbeiten lediglich nach den Abstracts ausgewertet werden. Die Patientenbeschreibungen, Dosierungen der LEV-Gabe und die Behandlungserfolge sind in ▶**Tab. 2** zusammengefasst. Bemerkenswert ist, dass ausbleibende Behandlungserfolge überwiegend in

ganz bestimmten klinischen Situationen berichtet werden (z.B. postanoxisch [26,40], SCN1A Mutation [29], cerebrale Fett-Embolie [31], Katzenkratzkrankheit [32], Paclitaxel-Exposition [33], Sinusvenenthrombose [34], Alpha-Liponsäure-Intoxikation [35], Absence-Status epilepticus [38], Steroidresponsive Enzephalopathie (SREAT) [40, 44], SCN2A Mutation und ausgeprägte corticale Dysplasie [41], postoperativer SE amauroticus [43], Methaldehyd-Intoxikation [45]. Lediglich 11 mal (39,3%) wurde Levetiracetam als erfolgreich berichtet. Die Dosierungen reichen von 500 mg bis 6000 mg / Tag (Mittelwert 2000 mg), bzw. bei Dosisangaben in mg / kg von 10-40 mg/kg (Mittelwert 20 mg / kg). Dabei wurde je einmalig eine Bolusgabe von 2500 mg [26] bzw. 3000 mg [24] berichtet, die beide erfolgreich waren. Sonst erfolgten keine Bolusgaben über 2000 mg. Eine Dosisabhängigkeit des Behandlungserfolges lässt sich nicht sicher

▶**Tab. 2** Fallberichte zum Levetiracetam-Einsatz (LEV) bei Status epilepticus (chronologisch)

Einzelfall-berichte	Art des Status	Alter der Patienten	Initialdosen von LEV	Positionen der LEV-Gabe	Behandlungserfolg
[11]	NKSE	8,2/12	10 mg / kg/10 mg / kg	2 / 1	Ja / ja
[12]	NKSE	neonatal	20 mg / kg	1	ja
[24]	FSE	64	3000 mg	1	ja
[25]	De novo ASE / (posthypoxisch)	65	500 mg	3	Nein
[26]	NKSE	63	2500 mg	1	Ja
[27]	NKSE	Unklar	Unklar	Unklar	Nein
[28]	NKSE	45	500 mg 2xtgl.	1	Ja
[29]	GTKSE / NKSE	4 Monate	40 mg / kg	5	Nein
[18]	EPC	4,6	2x10 mg / kg/d	1	Ja
[30]	GTKSE	32	2000 mg 3xtgl.	3	Nein
[19]	NKSE	57	1000 mg, Steigerung auf 2000 mg nach 1 Monat	1	Ja
[31]	NKSE	82	1000 mg	2	Nein
[32]	NKSE / NORSE	28	1500 mg 2xtgl.	10	Nein
[33]	NKSE	51	1000 mg	2	Nein
[34]	GTKSE	36	1000 mg, Steigerung bis 3000 mg im Verlauf	2	Nein
[35]	MSE	14 Monate	20 mg / kg	3	Nein
[36]	NKSE	66	1000 mg	3	Nein
[37]	FSE	39	unklar	2	Ja
[38]	ASE	62	2000 mg	1	Nein
[39]	Postanoxic MSE	77	2000 mg	1	Nein
[40]	NKSE	29 / 42	2000 mg / 1000 mg	1	Nein / ja
[41]	FSE	6 Tage	Unklar	3?	Nein
[42]	NKSE	67	unklar	2	Ja
[43]	NKSE	67	Unklar	1	Nein
[44]	GTKSE	38	Unklar	Unklar	Nein
[45]	NKSE	68	1000 mg	2	Nein

ASE = Absence Status epilepticus, GTKSE = Generalisierter tonisch-klonischer Status epilepticus, EPC = Epilepsia partialis continua, FSE = Fokaler Status epilepticus, MSE = myoklonischer Status epilepticus, NKSE = Nonkonvulsiver Status epilepticus, NORSE = New onset refractory status epilepticus

erkennen. Vermutlich lagen aber bis auf drei Ausnahmen [24, 26, 29], von denen 2 erfolgreich waren, alle Bolusgaben unter 30 mg / kg. Der Einsatz erfolgte im Median an 2. Stelle (Bandbreite 1.-10. Stelle) im Behandlungsverlauf.

Behandlungserfolg in den Fallserien/prospektiven Studien:

Nach der PubMed-Recherche wurden 15 Fallserien [6, 11, 13-17, 20-23, 46-49] bzw. prospektive Studien zur LEV-Anwendung bei SE ausgewertet (Siehe ►Tab. 3). Bemerkenswert ist die Placebo-kontrollierte Studie von Navarro und Mitarbeitern 2016 [21], die keinen von der Placebo-Gabe verschiedenen Effekt des LEV nach

Clonazepam innerhalb von 14 Minuten nach Infusionsbeginn bzw. innerhalb von 9 Minuten nach Infusionsende fand. Dagegen fand eine Fallserie 10 Minuten nach Ende der LEV-Infusion eine Erfolgsrate von 78,3% bei refraktären Status [22]. Nun wurde hier das LEV bereits 5 Minuten nach Ende einer Phenobarbital-Infusion mit 30 mg / kg verabreicht, sodass hier auch ein Einfluss des Phenobarbitals zu diskutieren ist. Nach intraperitonealer Gabe bei Ratten erreichte Levetiracetam in einer Dosierung von 20 mg / kg erst nach 1,33 Stunden seine höchste Liquorkonzentration [50]. In einem physiologisch basiertem pharmakokinetischem (PBPk)

►Tab. 3 Fallserien zum Levetiracetam-Einsatz beim Status epilepticus (chronologisch)

Fall-serie	Anzahl der LEV-Behandlungs-episoden	Initiale LEV-Dosen	Positionen der 1. LEV-Gabe im Behandlungs-verlauf	Erfolgsrate
[11]	4 GTKSE	10 mg / kg bzw. 30 mg / kg	2-4	75%
[16]	30 NKSE	23 mg / kg (Median)	1	Max. 40% ^a
[46]	7 GTKSE, 3 NKSE, 3 FMSE, 1 EPC	20-30 mg / kg (durchschnittl. 26,4 mg / kg)	durchschn. 4 (1-5)	Insges. 43%
[17]	18 GTKSE	10-25 mg / kg (durchschnittl. 18,6 mg / kg)	1-2	Insges 44,4% - bei vorbekannter therapierefraktärer Epilepsie (n= 5) 0% - bei erfolgloser Vorbehandlung mit einem Antiepileptikum (n = 8) 62,5 % - bei Anwendung wegen Kontraindikationen gegen andere Antiepileptika (n = 5) 60 % - bei SE unbekannter Ätiologie (n = 6) 83,3 % - bei symptomatischem SE (n = 12) 16,7%
[13]	20 GTKSE, 2 FMSE	20 mg / kg	2	59,1%
[20]	18 GTKSE, 29 NKSE, 8 unklar	unklar.	1 bei 53 %, bei den übrigen >= 2	83% ^b
[47]	14 GTKSE, 11 NKSE, 5 EPC	1000 mg- 3500 mg	1 bei 10 %, 2 bei 80 %, 3 bei 10%	Insgesamt 76,6 %, 75 % bei über 60-jährigen.
[14]	50 GTKSE	25 mg / kgKG	2	78%
[21]	68 GTKSE	2500 mg	2	74 % (vs. Placebo 84 %)
[23]	17 GTKSE, 3 FSE, 18 NKSE	Durchschnittl. 15,2 mg / kg	2-3	Gesamt 42 %, GTKSE 35 %, FSE 33,3 %, NKSE 61,1%
[15]	12	Median 30 mg / kg, Bereich 20-30 mg / kg	2	33,3%
[22]	42 GSE, 4 FSE	20 mg / kg	5	78,3%
[6]	17 GTKSE, 20 EPC, 6 NKSE mit Koma, 58 NKSE ohne Koma	Durchschnittl. 1042 mg, SD 498,8 mg	Median 3, Bereich 1-72	0%-55 % je nach Erfolgskriterium und Subgruppe, siehe ►Tab. 1.
[48]	22 GTKSE / NKSE	30 mg / kg in 30 Min.	1-2	82%
[49]	16	15-30 mg / kg in 10 Min.	2	68,75%

^a 40 % war die Gesamterfolgsrate unter Einbezug rezidivierender einzelner nonkonvulsiver Anfälle. Da die Erfolgsrate aller vier in dieser Arbeit verglichenen Substanzen beim NKSE lediglich 22 % betrug und keine signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzen gefunden wurden, muss die Erfolgsrate des LEVs hier auch unter 40 % gelegen haben.

^b bezieht sich auf eine Gesamtzahl von 70 Patienten, von denen 15 lediglich akute Anfallscluster hatten.

GTKSE = Generalisierter tonisch-klonischer Status epilepticus, EPC = Epilepsia partialis continua, FMSE = Fokal motorischer Status epilepticus, FSE = Fokaler Status epilepticus, NKSE = Nonkonvulsiver Status epilepticus.

Modell wurde errechnet, dass nach i.V.-Gabe von 1500 mg LEV die maximale LEV-Konzentration im Gehirn erst nach einer Stunde erreicht wird [51]. Nach diesen präklinischen Daten ist davon auszugehen, dass Studien mit einem Erfolgskriterium von deutlich unter 30 Minuten nach LEV-Gabe wohl überwiegend Placebo-Effekte bzw. Spontanverläufe berichten. Der Einfluss unterschiedlicher Erfolgskriterien auf das Ergebnis einer Studie wurde von Redecker u. Mitarbeitern [6] untersucht (siehe ►Tab. 1). Hier zeigte sich, dass LEV nach dem Auswertekriterium 1 (Das letzte vor Status-Ende verabreichte Antiepileptikum) in der Gesamtgruppe signifikant erfolgreicher war als nach den drei anderen angewandten Kriterien. Nach dem von den Autoren präferierten Kriterium 3 (Das letzte innerhalb von 24 Stunden vor Status-Ende in die Therapie eingeführte oder in der Dosis erhöhte Antiepileptikum) war es jedenfalls signifikant erfolgreicher als PHT (36,6% vs. 6,5%, $p < 0,002$). In einer pädiatrischen Vergleichsstudie war die Erfolgsrate des LEV mit 33,3% signifikant niedriger als die von Phenobarbital 10-20 mg/kg (=100%, $p = 0,002$). Unterschiedliche Dosierungen von 1000 mg bis zu 3500 mg bzw. in mg/kg von 10-30 mg/kg kamen zur Anwendung. Aufgrund der teilweise unpräzisen Angaben in den einzelnen Arbeiten lässt sich kein Mittelwert für die Gesamtgruppe berechnen. In einer Studie wurde im Verlauf die Initialdosis von 10 mg/kg auf 30 mg/kg angehoben, ohne dass eine deutliche Verbesserung der Erfolgsrate gefunden wurde [11]. In einer größeren Fallserie ($n = 20$) [16] betrug die erfolgreich eingesetzte Dosis durchschnittlich 28 mg/kg, die erfolglos eingesetzte Dosis durchschnittlich 20 mg/kg. Der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. In einer Fallserie erwies sich LEV signifikant effektiver in SE unbekannter Ätiologie als in symptomatischen SE [17]. Alle fünf Patienten mit SE bei vorbekannter therapierefraktärer Epilepsie hatten auf eine Loading-Dosis von 20 mg/kg nicht angesprochen [17].

Für die hier referierten Studien mag folgende Schätzung gelten: Es liegen 15 Fallserien bzw. prospektive Studien mit durchschnittlich 35 Patienten (Bereich 4 bis 101), die in der Summe 526 Patienten beschreiben, vor. Davon betrachten die Arbeiten von Navarro und Mitarbeitern [21] bzw. Isgüder und Mitarbeitern [22] in ihren Studien, anders als in den anderen Arbeiten, ein sehr frühes Zeitfenster und aufgrund der Pharmakokinetik des Levetiracetams vermutlich Spontanverläufe, was auch durch den Vergleich mit der Placebogruppe in der Studie von Navarro und Mitarbeitern belegt ist [21]. Sie sind daher mit den anderen Arbeiten nicht gut vergleichbar. Zusammengefasst liegt die Gesamterfolgsrate für die 412 Patienten der übrigen hier referierten Studien, wenn man in der umfangreichsten Fallserie von Redecker und Mitarbeitern [6] das von den Autoren präferierte Erfolgskriterium 3 (s. o.) zugrunde legt, bei 57,2% mit einer fallzahlgewichteten Standardabweichung von 19,7%, so dass von einem Standardfehler des Mittelwertes von 1% auszugehen ist. Daraus ergäbe sich ein hochwahrscheinlicher Bereich für die Erfolgsrate von 55,0%-59,4%.

Nebenwirkungen

Über relevante Nebenwirkungen von LEV bei der Behandlung von SE wird auch in den neueren Arbeiten gelegentlich berichtet. In einer prospektiven Vergleichsstudie zwischen Phenytoin, Valproat

und LEV beim generalisierten tonisch klonischen Status epilepticus (GTKSE) nach erster Lorazepamgabe mit 50 Patienten in jedem Behandlungsbereich kam es ausschließlich bei drei mit LEV behandelten Patienten zu einer postiktalen Psychose [14]. In einer pädiatrischen Serie kam es bei 38 LEV Anwendungen (12 SE, 26 Anfallsereignisse) viermal zu aggressivem Verhalten und einmalig zu Erbrechen [15]. Vorübergehende Erregung wurde auch bei zwei von 60 wegen SE oder Anfallsereignisse mit LEV behandelten Patienten berichtet [48]. Des Weiteren wurde ein Fall mit schwerer Thrombozytopenie berichtet [39]. Bei einem weiteren Patienten normalisierte sich eine Thrombozytopenie im Verlauf von 3 Tagen [48].

Diskussion

Beim Vergleich der Ergebnisse mit der Datenlage Ende 2011 [3] fällt auf, dass die Erfolgsrate bei den Einzelfallberichten nur etwas mehr als halb so hoch ist, wie in der Vergangenheit berichtet (39,3% vs. 75%). Grund dafür ist sicherlich ein Publikationsbias. Während die frühen Arbeiten überwiegend anlässlich eines Behandlungserfolges publiziert wurden, waren nun meist besondere Ursachen des SE Anlass der Publikation. Ein Behandlungserfolg in einer klinischen Standardsituation wäre wohl als Einzelbericht nicht mehr zu publizieren gewesen. Die Erfolgsrate in den Fallserien und Studien entspricht nach Ausschluss zweier Studien [21,22] (s. o.) in etwa der bereits 2013 referierten (55,0%-59,4% vs. 53,7-58,1%). Nur waren damals, um den Publikations-Bias bei den Fallserien zu reduzieren, auch Fallserien mit dem Fokus auf Lacosamid mit einbezogen worden, in denen die Erfolgsrate des LEV vergleichsweise niedrig war. Beschränkte man die Auswertung auf Fallserien und prospektive Studien die gezielt den Behandlungserfolg mit LEV hatte sich damals eine deutlich höhere Schätzung für die Erfolgsrate von 60,2%-63,7% ergeben. Bei der Beurteilung der Studiendaten sind die Auswertekriterien allerdings nicht zu vernachlässigen. Es muss bemerkt werden, dass in den 2013 referierten Arbeiten [3] unterschiedlichste Erfolgskriterien angewandt wurden und LEV bei unterschiedlichen Formen des SE zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten im Behandlungsverlauf eingesetzt worden war. Bereits in einem kurz zuvor erschienenen Review, der auf den Einsatz von LEV als zweiten Behandlungsschritt fokussierte [52], war auf das Problem der unterschiedlichen Auswertekriterien hingewiesen worden. In der aktuellen Auswertung ergab sich folgendes Bild: Vier Studien forderten für einen Behandlungserfolg ein Ausbleiben weiterer Anfälle für 6 [17] bzw. 12 [16] bzw. 24 [14,15] Stunden. Eine weitere Studie [13] hatte ansonsten ein vergleichbares Erfolgskriterium (siehe ►Tab. 1), aber keinen definierten Einfluss eines Anfallsrezidivs auf die Klassifikation des Behandlungsergebnisses. Nun hatten in dieser Studie 40,9% der behandelten Patienten ein Anfallsrezidiv innerhalb von 24 Stunden, ohne dass referiert wird, dass diese Patienten alle bereits initial nicht erfolgreich behandelt wurden. Wäre ein zeitlicher Mindestabstand für ein Anfallsrezidiv in die Auswertekriterien mit aufgenommen worden, hätte die angegebene Erfolgsrate möglicherweise nach unten korrigiert werden müssen. Tatsächlich berichteten drei der vier Studien mit anfallsfreiem Mindestintervall als Teil des Erfolgskriteriums [15-17] eine mehr als 10% niedrigere Erfolgsrate als die Studie mit

ansonsten vergleichbarem Erfolgskriterium [13]. Wie bereits erwähnt messen Studien mit einem Erfolgskriterium einer SE-Unterbrechung innerhalb von deutlich weniger als 30 Minuten nach LEV-Gabe vermutlich Spontanverläufe. Grundsätzlich ist eine Standardisierung der Erfolgskriterien bei Publikationen über die pharmakologische Behandlung eines SE anzustreben. Dabei ist bei der Behandlung in der Frühphase eines GTKSE als Zeitpunkt bis zur SE-Unterbrechung 30 Minuten nach Infusionsbeginn zu fordern, da danach mit dauerhaften neuronalen Schäden gerechnet werden muss [53]. Bei anderen SE-Formen könnte insbesondere bei therapierefraktären Verläufen das Kriterium „Das letzte innerhalb von 24 Stunden vor Status-Ende in die Therapie eingeführte oder in der Dosis erhöhte Antiepileptikum“ angewandt werden, um auch später eintretende Behandlungseffekte abzubilden.

In der Placebo-kontrollierten Studie von Navarro und Mitarbeitern [21] wurde zwar kein Effekt bezüglich zeitnaher Anfallsunterbrechung des LEV im Vergleich zu Placebo nach Clonazepam gesehen, es kam jedoch signifikant seltener zu neuen neurologischen Defiziten in der Verum-Gruppe. Nun war hier LEV quasi als add-on zu einer ansonsten leitliniengerechten SE-Therapie verabreicht worden, so dass der verzögerte Wirkungseintritt nicht zu einer Verzögerung im übrigen Behandlungsverlauf führte. Möglicherweise führte der unter der eskalierten leitliniengerechten SE-Therapie eintretende add-on-Effekt zu diesem auf neuroprotektive Effekte hinweisenden Ergebnis. Sollte LEV tatsächlich an der eingangs referierten Zunahme neurologischer Defizite und Zunahme therapierefraktärer Verläufe nach SE-Therapie mit neueren Antiepileptika [4] ursächlich beteiligt sein, müsste dies also vornehmlich an dem verzögerten Wirkungseintritt liegen, ansonsten gibt es eher Hinweise auf neuroprotektive Effekte. Hinweise auf eine schädliche Wirkung gibt es nicht. Bezüglich der Dosierung ergeben sich gegenüber der Datenlage Ende 2011 wenig neue Aspekte. Es gab damals bereits Hinweise darauf, dass initiale Tagesdosen von mehr als 3000 mg LEV keinen Vorteil gegenüber niedrigeren Dosierungen bringen [54]. Andererseits wurde in einer pädiatrischen Fallserie ein Ansprechen erst ab Dosierungen von 30 mg/kg gesehen [55], was bei der Behandlung Erwachsener doch Tagesdosen über 2000 mg bedeuten würde.

Dies entspricht der Beobachtung in einer Fallserie, dass die durchschnittliche erfolgreich eingesetzte Dosis 28 mg/kg betrug [16] und würde neben dem Publikations-Bias die niedrige Erfolgsrate bei den Einzelfallberichten erklären.

Bereits Ende 2011 [3] waren als mögliche Nebenwirkungen Sedierung, Somnolenz, Schwindel, Agitiertheit, Aggressionen, vermehrte Reizbarkeit und Stimmungsschwankungen, Ataxie, gastrointestinale Beschwerden, vermehrter Hunger, transiente Gesichtsrötung, transiente Thrombozytopenien und eine Panzytopenie beschrieben worden. Damit ergeben sich als wesentliche neu beobachtete Nebenwirkungen die postiktalen Psychosen [14] und die schwere anhaltende Thrombozytopenie [39].

LEV ist in der Behandlung des SE inzwischen etabliert. Berücksichtigt werden sollte jedoch der aufgrund präklinischer Daten und der Studie von Navarro und Mitarbeitern [21] zu vermutende verzögerte Wirkungseintritt, der den Einsatz als erstes Antiepileptikum beim GTKSE in Frage stellen lässt. Es bietet aber

insbesondere beim nonkonvulsiven SE und der Epilepsia partialis continua eine mögliche Therapieoption.

Interessenkonflikt

Johannes Rösche erhielt ein Vortragshonorar von EISAI ohne Bezug zu dieser Arbeit. Julian Bösel erhielt Vortragshonorare und Reisekostenunterstützung von Bard, Zoll, und Boehringer Ingelheim ohne Bezug zu dieser Arbeit. Die anderen Autoren haben keine Interessenskonflikte anzugeben.

Literatur

- [1] Fröscher W, Rösche J. Levetiracetam. *Arzneimitteltherapie* 2001; 19: 275–281.
- [2] Arrigo A, Raiteri U, Ardizzone G. Levetiracetam monotherapy for the treatment of partial status epilepticus in a patient following a liver transplant. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl. 3): 145
- [3] Rösche J, Pohley I, Rantsch K et al. Erfahrungen mit Levetiracetam in der Behandlung des Status epilepticus. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013; 81: 21–27.
- [4] Beuchat I, Novy J, Rossetti AO. Newer antiepileptic drugs in status epilepticus: prescription trends and outcomes in comparison with traditional agents. *CNS Drugs* 2017; 31: 327–334.
- [5] Redecker J, Wittstock M, Benecke R et al. Comparison of the effectiveness of four antiepileptic drugs in the treatment of status epilepticus according to four different efficacy criteria. *Epilepsy Behav* 2015; 49: 351–353.
- [6] Redecker J, Wittstock M, Rösche J. The efficacy of different kinds of intravenously applied antiepileptic drugs in treatment of status epilepticus. How can it be determined? *Epilepsy Behav* 2017; 71: 35–38.
- [7] Misra UK, Kalita J. A comparison of four antiepileptic drugs in status epilepticus: experience from India. *Int J Neurosci* 2016; 126: 1013–1019.
- [8] Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. *J Neurol* 2012; 259: 645–648.
- [9] Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006; 67: 340–342.
- [10] Nakamura K, Inokuchi R, Daidoji H et al. Efficacy of levetiracetam versus fosphenytoin for the recurrence of seizures after status epilepticus. *Medicine* 2017; 96:25(e7206)
- [11] McTague A, Keen R, Kumar R et al. Appleton R. Intravenous levetiracetam in acute repetitive seizures and status epilepticus in children: experience from a children's hospital. *Seizure* 2012; 21: 529–34.
- [12] Tanriverdi S, Terek D, Koroglu OA et al. Neonatal status epilepticus controlled with levetiracetam at Sturge Weber syndrome. *Brain Dev.* 2013; 35: 367–371
- [13] Chakravarthi S, Goyal MK, Modi M et al. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 959–963.
- [14] Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): A prospective randomized controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate, or levetiracetam – Pilot study. *Epilepsy Res* 2015; 114: 52–58.
- [15] Lee YJ, Yum MS, Kim EH et al. Intravenous levetiracetam versus phenobarbital in children with status epilepticus or acute repetitive seizures. *Korean J Pediatr* 2016; 59: 35–39
- [16] Abend NS, Sanchez SM, Berg RA et al. Treatment of electrographic seizures and status epilepticus in critically ill children: a single center experience. *Seizure* 2013; 22: 467–471.

- [17] Khongkhatithum C, Thampratankul L, Wiwattanadittakul N et al. Intravenous levetiracetam in Thai children and adolescents with status epilepticus and acute repetitive seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19: 429–434.
- [18] Grioni D, Furlan F, Canonico F et al. Epilepsia partialis continua and generalized nonconvulsive status epilepticus during the course of arginemia: a report on two cases. *Neuropediatrics* 2014; 45: 123–128.
- [19] Yamamuro K, Yoshino H, Tamura K et al. Levetiracetam improves disinhibitory behavior in nonconvulsive status epilepticus. *Ann Gen Psychiatry* 2014; 13: 32.
- [20] Lang N, Esser W, Evers S et al. Intravenous levetiracetam in clinical practice – Results from an independent registry. *Seizure* 2015; 29: 109–113.
- [21] Navarro V, Dagron C, Elie C et al. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomized, double-blind phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 47–55.
- [22] Isgüder R, Güzel O, Ceylan G et al. A comparison of intravenous levetiracetam and valproate for the treatment of refractory status epilepticus in Children. *J Child Neurol* 2016; 31: 1120–1126.
- [23] Bachhuber A, Lasrich M, Halmer R et al. Comparison of antiepileptic approaches in treatment of benzodiazepine nonresponsive status epilepticus. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22: 178–183.
- [24] Fernández-Torrón R, Esteve-Belloch P, Palma JA et al. Prolonged hemiplegia as the only symptom of a simple focal nonconvulsive status epilepticus. *Rev Neurol* 2012; 55: 253–254.
- [25] Mader EC, Villemarette-Pittman NR, Kashirny SV et al. Typical spike-and-wave activity in hypoxic-ischemic brain injury and its implications for classifying nonconvulsive status epilepticus. *Clin Med Insights Case Rep* 2012; 5: 99–106.
- [26] Khaburzanian M, Beridze M. Non-convulsive status epilepticus in comatose patients (case reports). *Georgian Med News* 2012; 207: 18–21.
- [27] Isoda K, Tomoyasu C, Fujii N et al. Levetiracetam induced aggravation to non-convulsive status epilepticus in a boy with Lennox-Gastaut syndrome. *No To Hattatsu* 2012; 44: 401–402.
- [28] Badshah MB, Riaz H, Aslam S et al. Complex partial non-convulsive status epilepticus masquerading as hepatic encephalopathy: a case report. *J Med Case Rep* 2012; 6: 422.
- [29] Shein SL, Reynolds TQ, Gedela S et al. Therapeutic hypothermia for refractory status epilepticus in a child with malignant migrating partial seizures of infancy and SCN1A mutation: a case report. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2012; 2: 144–149.
- [30] Moseley BD, DeGiorgio CM. Refractory status epilepticus treated with trigeminal nerve stimulation. *Epilepsy Res* 2014; 108: 600–603.
- [31] Fernández-Torre JL, Burgueno P, Ballesteros MA et al. Super-refractory nonconvulsive status epilepticus secondary to fat embolism: A clinical, electrophysiological, and pathological study. *Epilepsy Behav* 2015; 49: 184–188.
- [32] Laswell EM, Chambers KD, Whitsel DR et al. New-onset refractory status epilepticus in an adult with an atypical presentation of cat-scratch disease: successful treatment with high-dose corticosteroids. *Pharmakoherapy* 2015; 35: e106–110.
- [33] Illán-Gala I, Díaz de Terán FJ, Alonso P et al. Nonconvulsive status epilepticus secondary to paclitaxel administration. *Epilepsy Behav Case Rep* 2015; 5: 20–22.
- [34] Ylikotila P, Ketola RA, Timonen S. et al. Early pregnancy cerebral venous thrombosis and status epilepticus treated with levetiracetam and lacosamide throughout pregnancy. *Reprod Toxicol* 2015; 57: 204–206.
- [35] Tolunay O, Celik T, Kömür M et al. A rare cause of status epilepticus; alpha lipoic acid intoxication, case report and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19: 730–732.
- [36] Egawa S, Hifumi T, Kawakita K et al. Successful treatment of non-convulsive status epilepticus diagnosed using bedside monitoring by a combination of amplitude-integrated and two-channel simplified electroencephalography. *Acute Med Surg* 2015; 27: 167–170.
- [37] Dömötör J, Clemens B. Focal motor seizures and status epilepticus provoked by mirtazapine. *Ideggyogy Sz* 2015; 68: 286–288.
- [38] Paschen I, Walter U, Kamm C, Rösche J. Case report: absence-status as late reexacerbation of genetic epilepsy of adolescence. *Acta Neurol Belg*. 2016; 116: 675–676.
- [39] Kim J, Shin JW. Levetiracetam-induced thrombocytopenia in a patient with status epilepticus. *Epileptic Disord* 2017; 19: 104–108.
- [40] Mysore CS, Murr N, Zabad R et al. nonconvulsive status epilepticus resembling clinical absence with atypical EEG pattern. *Case Rep Neurol Med* 2017; doi 10.1155/2017/6987821
- [41] Bernardo S, Marchionni E, Prudente S et al. Unusual association of SCN2A epileptic encephalopathy with severe cortical dysplasia detected by prenatal MRI. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; 21: 587–590.
- [42] Kurauchi Y, Yasaka M, Tokunaga K et al. Non-Convulsive status epilepticus caused by hyponatremia in an elderly woman: A case report. *Brain Nerve* 2017; 69: 489–492.
- [43] Ibrahim TF, Sweis RT, Nockels RP. Reversible postoperative blindness caused by bilateral status epilepticus amauroticus following thoracolumbar deformity correction: case report. *J Neurosurg Spine* 2017; 27: 63–67.
- [44] Al Busaidi M, Burad J, Al-Belushi A et al. Super refractory status epilepticus in Hashimoto's encephalopathy. *Oman Med J* 2017; 32: 247–250.
- [45] Fernández-Torre JL, Paramio-Paz A, Rodríguez-Borregán JC et al. Super-refractory nonconvulsive status epilepticus due to self-poisoning with metaldehyde. *J Clin Neurosci* 2018; 47: 134–136.
- [46] Kim JS, Lee JH, Ryu HW et al. Effectiveness of intravenous levetiracetam as an adjunctive treatment in pediatric refractory status epilepticus. *Pediatr Emerg Care* 2014; 30: 525–528.
- [47] Atmaca MM, Orhan EK, Bebek N et al. Intravenous levetiracetam treatment in status epilepticus: A prospective study. *Epilepsy Res* 2015; 114: 13–22.
- [48] Gujjar AR, Nandhagopal R, Jacob PC et al. Intravenous Levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures: A prospective, randomized study. *Seizure* 2017; 49: 8–12.
- [49] Atmaca MM, Bebek N, Baykan B et al. Predictors of outcome and refractoriness in status epilepticus: A prospective study. *Epilepsy Behav* 2017; 75: 158–164.
- [50] Doheny HC, Ratnaraj N, Whittington MA et al. Blood and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the rat. *Epilepsy Res* 1999; 34: 161–168.
- [51] Nicolas J-M, 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.
- [52] Zelano J, Kumlien E. Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: a systematic review. *Seizure* 2012; 21: 233–236.
- [53] 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
- [54] Rossetti AO, Bromfield EB. Determinants of success in the use of oral levetiracetam in status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 651–654
- [55] Gallentine WB, Hunnicutt AS, Husain AM. Levetiracetam in children with refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 215–218