

## Status epilepticus im Erwachsenenalter

### Was gibt es Neues?

#### Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle(SGTKA)

- Benzodiazepine bleiben Medikamente der ersten Wahl (↑) (A). Lorazepam i. v. ist anderen Benzodiazepinen zur Erstbehandlung des SGTKA weiterhin vorzuziehen (↑) (A), weil ein Wiederauftreten des Status unter Lorazepam weniger wahrscheinlich ist.
- Phenytoin bleibt Wirkstoff der Wahl der zweiten Stufe nach einer initialen Benzodiazepingabe (↔) (B). Valproat i. v. ist laut nationaler Zulassung (Deutschland) Mittel der dritten Wahl in der Behandlung des SGTKA (↔) (B). Angesichts der aktuellen Evidenzlage für Valproat und Phenytoin kommt – z. B. bei Kontraindikationen gegen Phenytoin – Valproat auch als i. v. Medikament der zweiten Stufe in Betracht.
- Erste retrospektive Studien und Einzelfallberichte lassen annehmen, dass Topiramamat (oral) und Levetiracetam (bisher oral, nun auch intravenös) bei refraktären SGTKA erfolgreich off-label eingesetzt werden können (↔) (C).

#### Andere Status

- Benzodiazepine bleiben Medikamente der ersten Wahl (↑) (A). Im Unterschied zum SGTKA kann bei manchen Patienten zur definitiven Behandlung eine andere als die intravenöse Darreichungsform erwogen werden. Die Verwendung von z. B. bukkalem Lorazepam, bukkalem Midazolam oder intranasalem Midazolam ist aber noch nicht ausreichend evidenzbasiert, wenn sich auch speziell die bukkale Lorazepamgabe in der klinischen Praxis schon weitgehend etabliert hat.
- Für den Absence-Status gilt neben Benzodiazepinen auch Valproat i. v. als Therapie der Wahl (↔) (B).
- Erste retrospektive Studien und Einzelfallberichte lassen annehmen, dass Topiramamat (oral) und Levetiracetam (bisher oral, nun auch intravenös) bei nonkonvulsiven SE erfolgreich off-label eingesetzt werden können (↔) (C).
- Valproat i. v. ist laut nationaler Zulassung (Deutschland) Mittel der zweiten Wahl im Status einfach- oder komplex-fokaler Anfälle (↔) (B).

#### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- **SGTKA:** Der SGTKA ist ein lebensbedrohlicher akuter neurologischer Notfall und verlangt neben den Allgemeinmaßnahmen eine sofort einsetzende i. v. Therapie, vor Eintreffen des Arztes ist eine rektale Benzodiazepingabe durch Laien sinnvoll (↑) (A). In den ersten Minuten, sowohl bei der prähospitalen als auch intrahospitalen Erstversorgung, werden i. v. Benzodiazepine (Lorazepam, in zweiter Wahl Diazepam) eingesetzt, bei ausbleibendem unmittelbarem Erfolg (bzw. bei Nichtverwenden von Lorazepam obligatorisch nach ca. 10 Minuten) wird zusätzlich Phenytoin i. v. appliziert (A), alternativ Valproat oder Phenobarbital. Beim therapieresistenten SGTKA sollten möglichst rasch ohne weiteren Zeitverlust Narkotika (off-label) zum Einsatz kommen: i. v. Gaben von Thiopental, Midazolam- oder Propofol (↔) (B), schließlich noch Wirkstoffe der ferneren Wahl wie Lidocain, Isofluran, Ketamin, Clomethiazol (↔) (C).
- **Andere Status:** Fokale Status und Absencen-Status sind primär meist nicht lebensbedrohlich, die Unterbrechung des Status erfolgt hier mit den Zielen der Wiederherstellung der Handlungskontrolle und dem Vermeiden von möglichen chronischen Folgeschäden. Zu letzterer Motivation liegt keine hochwertige Evidenz vor. Auch zur Behandlung fokaler Status sind Benzodiazepine i. v. (↔) (A) oder (bei Nichtverfügbarkeit eines i. v. Zugangs und/oder individuell

geringerem Zeitdruck) bukkal oder oral als Medikamente der ersten Wahl anzusehen ( $\leftrightarrow$ ) (B). Midazolam kann erfolgreich i. m. gegeben werden ( $\leftrightarrow$ ) (C). Bei ausbleibendem Erfolg kommen je nach Art des Status i. v. Gaben von Phenytoin, Valproat oder Phenobarbital zur Anwendung ( $\leftrightarrow$ ) (C).

## Ziele und Anwendungsbereich

Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der Behandlung der verschiedenen Formen des Status epilepticus im Erwachsenenalter. Die Leitlinie ist evidenzbasiert und stellt eine Fortentwicklung der entsprechenden Leitlinie der DGN von 2004 dar.

Diese Leitlinie wendet sich an Ärzte aller Fachrichtungen, die in unterschiedlichen klinischen Kontexten mit der Erst- und/oder Folgeversorgung von Patienten mit Status epilepticus befasst sind.

## Definition des Status epilepticus

Ein Status epilepticus (SE) ist a) ein epileptischer Anfall, dessen Dauer eine konventionell festgelegte Grenze von 5 Minuten bei generalisiert tonisch-klonischen Anfällen und von 20–30 Minuten bei fokalen Anfällen oder Absencen überschreitet, oder b) eine Sequenz mit gleicher Mindestdauer von einzelnen epileptischen Anfällen in kurzen Abständen, zwischen denen klinisch oder elektroenzephalographisch keine vollständige Restitution erfolgt.

## Klassifikation und klinisches Erscheinungsbild

Jedlicher Typ fokaler und generalisierter Anfälle kann einen Status epilepticus ausbilden. Die hier vorliegende Leitlinie geht ebenso wenig auf einige seltenere Statusformen (z. B. Status generalisierter tonischer Anfälle, Status myoklonischer Anfälle, Status myoklonisch-astatischer Anfälle) ein wie auf Status, die speziell bei Kindern und Jugendlichen auftreten (siehe Leitlinien Neuropädiatrie unter [www.awmf.de](http://www.awmf.de)). Im Folgenden werden 4 SE-Typen abgehandelt:

### 1. Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (SGTKA)

Der SGTKA ist der häufigste und schwerwiegendste SE mit einer stark von der Grunderkrankung abhängigen Letalität von ca. 20% und der Gefahr einer progredienten zerebralen Schädigung mit Hirnödemen und hypoxischen Schädigungen (selten) sowie als möglichen Folgestörungen metabolischer Azidose, Rhabdomyolyse (selten), Nierenversagen (selten) und u. U. neurogenem Lungenödem. Ätiologisch liegen dem SGTKA am häufigsten zugrunde: Absinken des Antikonvulsivspiegels bei bekannter Epilepsie, insgesamt häufiger symptomatische Ursachen wie zerebrovaskuläre Erkrankungen, auch seltene metabolische Erkrankungen (z. B. Porphyrie), hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, zerebrale Hypoxie, Alkohol, Tumoren, Enzephalitiden, Schädel-Hirn-Traumen.

### 2. Konvulsiver oder nonkonvulsiver Status einfach- oder komplex-fokaler Anfälle

Ein andauernder komplex-fokaler Anfall – also fokaler Anfall mit partieller Bewusstseinsstörung – mit bzw. ohne fokale Myoklonien, der vor allem beim nonkonvulsiven Erscheinungsbild klinisch oft mit fluktuierender psychomotorischer Verlangsamung, Desorientiertheit, anderen kognitiven Defiziten und motorischen Automatismen imponiert (dyskognitiver Status epilepticus). Nonkonvulsive fokale SE können auch als einfach-fokale Status ohne Bewusstseinsstörung in Erscheinung treten, etwa mit isolierten sensorischen, dysphasischen oder autonomen Phänomenen (Aura continua).

### 3. Absence-Status (nonkonvulsiver generalisierter SE)

Status epilepticus mit Bewusstseinsstörung und fakultativ subtilen motorischen Phänomenen bei – typischerweise – generalisierter bilateraler Spike-Wave-Aktivität im EEG. Eine Abgrenzung gegenüber dem nonkonvulsiven komplex-fokalen SE ist oft nur mittels EEG möglich.

### 4. Sog. „subtle status epilepticus“ (subtiler Status epilepticus)

Ein prognostisch ungünstiger, meist generalisierter Status epilepticus, der akut bei schweren

Hirnschädigungen, meist als Endstadium eines therapieresistenten SGTKA auftreten kann mit klinisch nur subtilen bzw. weitgehend erschöpften oder ganz fehlenden Konvulsionen bei fortlaufender ictaler hirnelektrischer Aktivität und persistierender Bewusstseinsstrübung bis zum Koma. Letzteres wird oft durch die Grunderkrankung mitverursacht (Treiman 2000). Es bestehen wahrscheinlich fließende Übergänge zu nonkonvulsiven SE bei akuten schweren Hirnerkrankungen.

## Allgemeine klinische Grundregeln zum Vorgehen

- Der Status epilepticus ist immer ein akut behandlungsbedürftiger Zustand, so dass eine adäquate Versorgung mit schnellstmöglicher stationärer Aufnahme unverzüglich einzusetzen hat. Die medikamentöse Unterbrechung des Status und das Verhindern von Folgeschäden sind vorrangige Therapieziele.
- Der SGTKA ist ein allein klinisch zu diagnostizierender, lebensbedrohlicher neurologischer Notfall und verlangt ein dementsprechendes Management (siehe Abschnitt „Therapie“) mit geeigneter Intensivüberwachung sowie Intubations- und Beatmungsmöglichkeit, mithin die stationäre Aufnahme auf einer möglichst neurologischen Intensivstation (EEG-Überwachung, neuroradiologische Bildgebung).
- Fokale und Absence-Status sind primär nicht lebensbedrohlich. Die Unterbrechung des Status erfolgt hier mit den Zielen der Wiederherstellung der Handlungskontrolle und des Vermeidens von akuten (z. B. Verletzungen durch unwillkürliche Bewegungen) und chronischen Folgeschäden, vor allem von in speziellen Einzelfällen nachgewiesenen kognitiven Einbußen durch langdauernde epileptische Aktivität. Die sichere Diagnose und Therapiekontrolle sind nur durch ein EEG möglich. Hierzu sind nach individueller Abwägung des Schweregrades zeitliche Verzögerungen des Behandlungsbeginns in Kauf zu nehmen. Trotz fehlender EEG-Diagnostik muss bei dringendem klinischem Verdacht zügig die medikamentöse Behandlung eingeleitet werden, im Zweifelsfall mit Medikamenten, die auch bei einem Absence-Status wirksam sind, da dieser klinisch nicht abgegrenzt werden kann.
- Die Diagnose und Therapie des „subtle status epilepticus“ sind unter EEG-Monitoring vorzunehmen. Aufgrund der Vergesellschaftung mit Bewusstseinsstörung und/oder akuter symptomatischer Verursachung befinden sich diese Patienten meist ohnehin unter Intensivüberwachung.
- Für alle SE gilt, dass im Falle einer symptomatischen Verursachung (besonders häufig beim SGTKA und beim „subtle status epilepticus“) unverzüglich auch die akute fachspezifische Erstbehandlung der Grunderkrankung einzusetzen hat.

## Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (SGTKA)

### Zusammenfassung der Empfehlungen

Zur Erstbehandlung des SGTKA sind Benzodiazepine einzusetzen. Lorazepam und Diazepam sind im Wesentlichen gleich wirksam ( $\uparrow\uparrow$ ) (A), die Lorazepamwirkung hält aber länger an, weshalb Status nachhaltig besser mit Lorazepam durchbrochen werden können (Treiman et al. 1998, Alldredge et al. 2001, Cock u. Schapira 2002, Prasad et al. 2005). Auch Clonazepam ist wirksam ( $\leftrightarrow$ ) (B) (Singh u. Le Morvan 1982), allerdings liegen hierzu keine aussagekräftigen vergleichenden Studien vor.

Bei akuter Nichtwirksamkeit von Benzodiazepinen ist in vielen Fällen eine i. v. Schnellaufsättigung mit Phenytoin geeignet, den Status zu unterbrechen ( $\leftrightarrow$ ) (A). Alternativ kann eine Behandlung mit i. v. Phenobarbital (in hochdosierter antikonvulsiver, nichtnarkotischer Dosis) oder i. v. Valproat erfolgen ( $\leftrightarrow$ ) (B). Bei fortbestehender Therapierefraktarität kommen – spätestens dann unter den Versorgungsbedingungen der Intensivmedizin – Barbiturate (Phenobarbital, Thiopental, Pentobarbital), Midazolam oder Propofol in antikonvulsiven Höchstdosen unter EEG-Monitoring zur Anwendung ( $\leftrightarrow$ ) (B). Bei fortbestehender Therapieresistenz stehen schließlich Medikamente der ferneren Wahl wie Isofluran, Ketamin, Lidocain oder Chloralhydrat zur Verfügung ( $\leftrightarrow$ ) (C).

## Initiale Einschätzung und ätiologische Abklärung

Die Akutdiagnose erfolgt nur durch Verhaltensbeobachtung der typischen klinischen Symptome bzw. orientierende klinische Untersuchung; dann

- **bei bekannter Epilepsie:** unmittelbare Therapieeinleitung (s. u.); mit Legen des i. v. Zugangs möglichst vor Medikamentengabe noch Blutentnahme, u. a. zur Serumspiegelbestimmung der Antikonvulsiva, weitere Diagnostik (s. u.) kontextabhängig
- **bei Erstmanifestation bzw. nicht bekannter Epilepsie:**
  - Mit Therapieeinleitung (s. u.) Blutentnahme zur Routine-Labordiagnostik (sofortiger Glukose-Schnelltest, Bestimmung von BSG, Blutbild, Differenzialblutbild, CRP, Elektrolyten, Leberenzymen, CK; nachfolgend routinemäßige Bestimmung von Lipase, Schilddrüsenhormonen, Kreatinin, Lipase, fakultativ Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, Folsäure, NH<sub>3</sub>, Harnstoff, Blutgasen; auch Toxikologie-Screening und Ethanol-Bestimmung)
  - Nach Therapieeinleitung: sobald wie möglich Erheben einer neurologisch-epileptologischen und internistischen Fremdanamnese
  - Notfall-CCT bzw. so bald wie möglich MRT zum Ausschluss akuter symptomatischer Ursachen
  - EEG bei Therapieversagen zur Differenzialdiagnose (z. B. Ausschluss eines Grand-Mal imitierenden dissoziativen Status) oder als Monitoring zur Therapiekontrolle (z. B. Ausschluss eines sich entwickelnden „subtle status epilepticus“)
  - Weitere neurologische (z. B. Lumbalpunktion; cave: erhöhter intrakranieller Druck ausgeschlossen?) und internistische Diagnostik in Abhängigkeit von Verlauf und differenzialdiagnostischen Erfordernissen.

## Therapie

### Allgemeine Hinweise zur Prähospital- und Intrahospitalphase

#### Prähospitalphase:

Neben der Differenzialdiagnose – auf die hier nicht eingegangen werden soll – ist schon in der Prähospitalphase nach dem ersten Anfall das Risiko weiterer Anfälle abzuschätzen (Alldredge et al. 2001). Bei Patienten mit früherem SE, mit Hirntumoren, bei Patienten mit schwerer zerebraler Vorschädigung oder erkennbar schwerer akuter Erkrankung oder anderen Risikofaktoren wird eine präventive Gabe eines Benzodiazepins (Lorazepam, Diazepam) in Betracht kommen.

Bei gesichertem SE wird entweder durch Laien oder den Rettungssanitäter eine Ersttherapie verabreicht. Im Notarztwagen wird durch den Notarzt eine i. v. Erstbehandlung erfolgen und eine Zuweisung des Patienten in eine Neurologische Klinik veranlasst werden, die erforderlichenfalls eine Eskalationstherapie (s. o.) sicherstellen kann.

#### Intrahospitalphase:

Da stets eine Intubationsbereitschaft gesichert sein muss, wird intrahospital eine Intensivüberwachung, zumindest auf einer neurologischen Überwachungsstation (z. B. neurologische Intermediate-Care-Station), erfolgen.

Die Gefahren einer systemischen Azidose infolge wiederholter motorischer Entäußerungen mit Gefahr einer Rhabdomyolyse (z. B. bei chronischem Alkoholabusus) mit sekundärem Nierenversagen sind zu bedenken, häufige Blutgasanalysen sind angezeigt.

#### Allgemeine Maßnahmen

Lagerung mit den Zielen Schutz vor Selbstgefährdung und Freihalten der Atemwege, wenn möglich sofortige Entfernung von Zahnersatz (Applikation jeglicher Gegenstände im Mundraum ist

kontraindiziert), Überwachung von Herzaktion und Atmung. Nach Ankunft des Notarztes: Legen mindestens eines stabilen, d. h. krampfgefährdeten (möglichst außerhalb der Ellenbeuge lokalisierten) i. v. Zugangs, 0,9%ige NaCl-Lösung, Pulsoxymetrie, Blutdruck-Überwachung.

Gabe von Thiamin 100 mg i. v. bei Verdacht auf ethanolassozierten SGTKA, Glukose 40% 60 ml i. v. bei Verdacht auf oder im Stix nachgewiesener Hypoglykämie, O<sub>2</sub>-Insufflation bei Zyanose (via Maske, ggf. Intubation und Beatmung), symptomatische Temperatursenkung bei Körpertemperatur über 37,5 °C (rektal, Blase, Tympanon, ösophageal).

### Medikamentöse antikonvulsive i. v. Therapie

#### Initial

- Lorazepam 0,1 mg/kg i. v. (2 mg/min, ggf. wiederholen, max. 10 mg, oder (falls fehlende individuelle Erfahrung des Erstbehandelnden mit Lorazepam):
- Diazepam 0,25 mg/kg i. v. (5 mg/min, ggf. wiederholen, max. 30 mg)

oder

- Clonazepam 1– 2 mg i. v. (0,5 mg/min, ggf. wiederholen, max. ca. 6 mg)

Lorazepam muss bis zur Verwendung gekühlt aufbewahrt und zur Injektion verdünnt werden (siehe Fachinformation).

**Bei Unwirksamkeit des Benzodiazepins** (bei Initialtherapie mit Diazepam oder Clonazepam fakultativ auch im Falle des kurzfristigen Sistierens des Status epilepticus):

- Über einen separaten i. v. Zugang Phenytoin-Infusionskonzentrat 15– 20 mg/kg i. v. (50 mg/min über ca. 5 Minuten, Rest über 20– 30 Minuten, maximal 30 mg/kg) (Falls – entgegen den Empfehlungen – Phenytoin bereits ohne vorherige Benzodiazepingabe verabreicht wurde, sollen bei fehlendem Erfolg dann Lorazepam, Diazepam oder Clonazepam in der oben angegebenen Dosierung vor einer anderen Therapie wie oben angegeben eingesetzt werden.)

#### Ferner zu beachten

- Bei initialer Nichtverfügbarkeit eines i. v. Zugangs: Diazepam 10– 20 mg Rektiole rektal auch durch erstbehandelnde Laien, wiederholen bei Fortdauer des Status. In der Klinik zentralvenösen Zugang niemals durch Subklavia- oder Jugularispunktion versuchen (Fehlpunktion mit Pneumothoraxfolge wegen konvulsiver Bewegungsunruhe), sondern zentrale Gefäßverweilkatheter durch periphere Venenpunktion, z. B. via V. femoralis in die V. cava inferior platzieren. Keine Venülen in Gelenklokalisierung (Cave Ellenbeuge!) wegen Dislokationsgefahr bei erneuter Konvulsion. Falls indiziert, Midazolam i. m. 0,2 mg/kg möglich.
- Akute hochdosierte i. v. Phenytoingabe immer unter Intensivüberwachung mit Monitoring von Blutdruck und EKG. Keine Phenytoingabe über Magensonde (mangelnde Resorption). Der Sicherheit (Stabilität) des i. v. Zugangs kommt bei Phenytoin wegen der Gefahr von Gewebenekrosen bei Extravasation besondere Bedeutung zu.

Alternativ oder bei Kontraindikation von Phenytoin oder bei Unwirksamkeit frühzeitig verabreichten Phenytoins (wenn der zeitliche Ablauf der ersten Behandlungsphase dies zulässt, siehe Abschnitt „Intensivtherapie“) kann die i. v. Gabe von Valproat oder Phenobarbital erwogen werden:

- Valproat 20– 30 mg/kg als Bolus, ggf. wiederholen, dann max. 10 mg/kg

oder

- Phenobarbital 20 mg/kg i. v. (100 mg/min, höhere Gesamtdosen möglich unter Intensivmonitoring, nach Intubation und unter Beatmungsbereitschaft. Cave Interaktionsrisiken und mögliche Intoxikation bei zusätzlicher Verwendung von Valproat!)

### Bei Therapieversagen von Phenytoin oder Valproat oder Phenobarbital

- Thiopental 4– 7 mg/kg als Bolus, dann 500 mg/h unter EEG-Monitoring mindestens bis zum Burst-Suppression-Muster für 12– 24 Stunden oder
- Midazolam 0,15– 0,2 mg/kg i. v. als Bolus, dann 0,05– 0,2 mg/kg/h nach EEG-Monitoring oder
- Propofol 1– 2 mg/kg i. v. als Bolus, dann 2– 10 mg/kg/h nach EEG-Monitoring

### Medikamente der ferneren Wahl (↔)

Lidocain, Isofluran, Enfluran, Ketamin, Chloralhydrat (z. B. 20% 50 ml als Bolus oral per Magensonde, dann 4-stündlich 30 ml), Paraldehyd, Clomethiazol. Ferner: Topiramate (oral), Levetiracetam (oral oder i. v.).

### Intensivtherapie

Die Indikation für eine Intensivtherapie ist nach 20– 30-minütiger, spätestens nach 60-minütiger Erstbehandlungs- und Überwachungsphase gegeben, wenn aufgrund der gesteigerten Antikonvulsivadosis die Sedierungstiefe zunimmt oder wegen der bevorstehenden Medikamentenwahl (z. B. Narkotika) die Intubation bzw. maschinelle Beatmung zwingend erforderlich wird. Ferner ist spätestens nach 30– 60 Minuten mit dem Auftreten prolongierter Anfälle mit irreversiblen metabolischen Hirnschäden zu rechnen. Eine elektive, präventive Intubation ist vorzuziehen, weil sie neben einer optimalen Oxygenierung und Bronchialtoilette (z. B. stattgehabte, unbemerkte Aspiration) jede klinische Therapieentscheidung erlaubt. Über die individuelle Therapiestrategie, z. B. frühzeitig Thiopental statt Phenobarbital oder Midazolam vor Propofol in über-narkotischen Dosierungen, sollte verlaufsbezogen entschieden werden.

Die hochdosierte, durch Messung der Plasmakonzentration überwachte Pharmakotherapie, die ausreichend lange u. U. auch ein Burst-Suppression-EEG induzieren soll, senkt die Hirnstoffwechselaktivität und durch konsekutive Blutflussverminderung infolge Vasokonstriktion auch den intrakraniellen Druck. Durch Unterdrückung der motorischen Phänomene mittels zusätzlich niedrigdosierter Muskelrelaxanzien kann auch das Azidoserisiko gesenkt werden. Bei hochdosierter Barbiturattherapie sind die Depression der kardiozirkulatorischen Funktion und die im Wesentlichen lymphozytäre Immunsuppression zu beachten (Prange u. Bitsch 2004). Der Einsatz von Propofol sollte sowohl wegen des unbekanntenen Risikoprofils unter diesen Bedingungen als auch wegen des zwar seltenen, aber fatalen Propofol-Infusions-Syndroms möglichst vermieden werden (Zaravoraya et al. 2007).

Bei einer primären, besonders aber bei sekundärer Therapieresistenz ist eine differenzierte Bildgebung (MRT) zwingend notwendig.

Die Beendigung der eskalierten bzw. hirnorientierten Intensivtherapie muss ausschleichend erfolgen, damit nach Beendigung der klinischen Erscheinungen und Besserung der EEG-Befunde auch eine ausreichende präventive antikonvulsive Sekundärtherapie aufgebaut werden kann.

Vom SE abzugrenzen sind postanoxische Myoklonien, die mit einer Latenz von Stunden nach globaler Anoxie (z. B. nach Reanimation, Asphyxie, Intoxikationen) in Form von spontanen oder auch reizinduzierten irregulären, meist kontinuierlichen und generalisierten Myoklonien auftreten (Janzen et al. 1985, Haupt et al. 2000, Müllges u. Stoll 2002). Sie können durch Clonazepam und versuchsweise durch andere Benzodiazepine, Valproat oder auch Thiopental bei gleichzeitiger milder Muskelrelaxation behandelt werden (Rohr et al. 1980). Die Prognose ist meist schlecht, abgesehen von wenigen Fällen, die in ein Lance-Adams-Syndrom übergehen oder sich tatsächlich rasch erholen (Hui et al. 2005).

### Chirurgische Therapie (↔)

Der epilepsiechirurgische Eingriff aus einer Notfallindikation heraus kann in Fällen eines refraktären SGTKA oder auch eines refraktären fokalen Status als Ultima Ratio bei eindeutig läsionell bedingtem Status erwogen werden. Bisher gibt es nur Einzelfallberichte und retrospektive Berichte kleiner Patientengruppen, häufig allerdings bei Kindern und Jugendlichen, meist auch nicht SGTKA, sondern fokale SE (z. B. Ma et al. 2001, Duane et al. 2004).

## Langfristige Therapie

- Bei Erstmanifestation einer Epilepsie mit einem SGTKA Dauereinstellung auf antikonvulsive Monotherapie (zur Evidenz siehe Leitlinie „Epilepsie im Erwachsenenalter“ )
- Bei bekannter Epilepsie Umstellung der Dauermedikation nach der Akutbehandlung (zur Evidenz siehe Leitlinie „Epilepsie im Erwachsenenalter“ )

## Cave

Während der hochdosierten i. v. Behandlung mit Thiopental, Midazolam bzw. ggf. Propofol sollte parallel ein Antikonvulsivum i. v. oder per Magensonde zur Dauertherapie aufdosiert werden, um Rückfälle unter Ausschleichen der i. v. Therapie zu vermeiden.

- Generell: Vermeiden einer prokonvulsiven Zusatzmedikation (z. B. Theophyllin, Gyrasehemmer, Isoniazid, Pethidin, Clozapin; Einzelheiten siehe Meyer u. Fröscher 2004). Wenn möglich, weitere Behandlung einer Grunderkrankung.

## Andere Status epileptici

### Zusammenfassung der Empfehlungen

Fokale und Absence-Status sind primär nicht lebensbedrohlich, die Unterbrechung des Status erfolgt hier mit den Zielen der Wiederherstellung der Handlungskontrolle und des Vermeidens von möglichen Folgeschäden. Auch hier sind Benzodiazepine i. v. ( $\leftrightarrow$ ) (A) oder (bei Nichtverfügbarkeit eines i. v. Zugangs und/oder individuell geringerem Zeitdruck) bukkal oder oral (nur Midazolam auch i. m.) ( $\leftrightarrow$ ) (B) als Medikamente der ersten Wahl anzusehen; beim Absence-Status erscheint konzeptuell auch Valproat sinnvoll ( $\leftrightarrow$ ) (B).

Bei ausbleibendem Erfolg kommen je nach Art des Status i. v. Gaben von Phenytoin, Valproat oder Phenobarbital zur Anwendung ( $\leftrightarrow$ ) (C).

### Konvulsiver oder nonkonvulsiver Status einfach- oder komplex-fokaler Anfälle

#### Initiale Einschätzung und ätiologische Abklärung

Akutdiagnose, soweit möglich durch Verhaltensbeobachtung der typischen Symptomatik, z. B. bei einfach-fokalen motorischen Anfällen. Bei dominierenden sensorischen Elementen und/oder unspezifischen und mehrdeutigen Verhaltenszeichen obligatorisch EEG und medikamentöse Ersttherapie während der EEG-Ableitung zur Therapiekontrolle (Durchbrechen des ictalen EEG-Musters durch Benzodiazepine) und wegen differenzialdiagnostischer Relevanz. Im EEG meist fokale oder regionale rhythmische Spike- oder Spike-Wave-Aktivität, evtl. auch nur rhythmische langsame oder sogar Alpha-Aktivität ohne Spikes, bei sehr umschriebenen SE ausnahmsweise auch fehlende EEG-Veränderungen. Selten diffuse Verlangsamung ohne Spikes und ohne eindeutigen Fokus.

Ätiologische Abklärung wie bei generalisiertem tonisch-klonischem Status (s. o.). Bei Erstmanifestation bzw. nicht bekannter Epilepsie immer vollständige Abklärung symptomatischer Ursachen.

Zusätzliche Differenzialdiagnosen vor allem: nichtepileptische Myoklonien, dissoziative Anfälle, auch dissoziativer Stupor, depressive Pseudodemenz, (prolongierte) amnestische Episode, Demenz, Mutismus, psychotische Episode, Hirninfarkt (z. B. A.-cerebri-anterior-Infarkt, beidseitiger A.-cerebri-posterior-Infarkt, insbesondere beidseitige, häufig venös bedingte Thalamusinfarkte).

## Therapie

Für die nachfolgend aufgeführten Medikamente gelten im Wesentlichen die gleichen Regeln für Auswahl und Dosierungen wie für den SGTKA, unter Berücksichtigung der Tatsache, dass diese anderen Statusformen nicht akut lebensbedrohlich sind und somit bei der Behandlung Nebenwirkungen wie Sedierung, Atemdepression, evtl. Herzrhythmusstörungen etc. stärker berücksichtigt werden müssen.

### Initial

- Lorazepam 2 mg i. v. oder 2,5 mg bukkal (Expidet-Form) oder oral oder
- Diazepam 10– 20 mg i. v. oder rektal oder
- Clonazepam 1– 2 mg i. v. oder oral oder
- Clobazam 10 mg oral oder
- Midazolam i. m. 0,2 mg/kg

Bei Nichtwirksamkeit höhere Dosen (s. SGTKA) unter Berücksichtigung von Sedierung und Atemdepression.

### Bei Versagen der Initialtherapie

- Phenytoin i. v., bei ausbleibendem Erfolg oder alternativ
- Valproat i. v. (Dosierungen wie beim SGTKA)

### Begleitend bei fehlender antikonvulsiver Vorbehandlung

Etablieren einer Dauermedikation mit für den Anfallstyp adäquatem Antikonvulsivum.

### Bei fortbestehender Therapieresistenz

Weitere medikamentöse Therapie wie bei Therapieversagen bei SGTKA aufgeführt, falls aus klinischen Gründen erforderlich, insbesondere bei drohenden Sekundärkomplikationen.

## Absence-Status (generalisierter nonkonvulsiver Status epilepticus)

### Initiale Einschätzung und ätiologische Abklärung

Im Wesentlichen wie bei den fokalen SE (s. o., speziell bei atypischen Absence-Status kann auch eine symptomatische Epilepsie zugrunde liegen), im Einzelfall sind EEG (mit generalisierten epilepsietypischen Potenzialen) und Verhaltenszeichen (mit deutlicherer Bewusstseinsstörung) weniger vieldeutig als bei SE. Bei Erstmanifestation speziell bei Älteren Auslösung durch Missbrauch oder Entzug von Medikamenten in Betracht ziehen.

## Therapie

### Initial (↔) (A)

- Lorazepam 2 mg i. v. oder 2,5 mg oral (Expidet-Form) oder
- Diazepam 10 mg i. v. oder rektal oder
- Clonazepam 1– 2 mg i. v. oder oral oder
- Clobazam 10 mg oral

Bei Nichtwirksamkeit höhere Dosen (siehe SGTKA) unter Berücksichtigung von Sedierung und Atemdepression.

oder initial

- Valproat i. v. (zur maximalen Dosierung siehe Seite 19) oder begleitende orale Schnellaufsättigung (Ladedosis am 1. Tag: 20– 25 mg/kg KG) von Valproat. Bei Auslösung des Status durch Nichteinnahme von als Dauertherapie angesetzttem VPA ist VPA i. v. das



Akuttherapeutikum der ersten Wahl.

Zum Ausschluss von Status-Rezidiv: EEG-Kontrolle innerhalb von 24 Stunden auch nach klinisch erfolgreicher Erstbehandlung.

### Langfristig

Valproat, Lamotrigin, Topiramat oder Levetiracetam zur SE-Prophylaxe bei Patienten mit bekannter idiopathischer generalisierter Epilepsie, bei isolierten Absencen ggf. Ethosuximid.

## „Subtle status epilepticus“

### Initiale Einschätzung und ätiologische Abklärung

Auftreten meist bei bereits schwer akut hirngeschädigten, u. U. komatösen Patienten. Verhaltenszeichen wenig eindrucksvoll bei Bewusstseinsstörung unterschiedlichen Grades, fakultativ gering ausgeprägte Kloni (auch Minimyoklonien) beider Arme oder des Gesichts. Diagnosesicherung mittels EEG, das ictale Muster unterschiedlicher Ausprägung von Allgemeinveränderungen mit häufigen, aber nicht streng rhythmischen Spikes bis hin zu generalisierten rhythmischen Spike-Waves aufweist. Ein „subtle status epilepticus“ ist insbesondere bei Nachweis der subtilen motorischen Zeichen, selten auch rhythmischer Hippus pupillae, und bei Ausbleiben einer ansonsten erwarteten Besserung der Bewusstseinslage abzuklären.

### Therapie (↔) (A)

Intensivmedizinische Behandlung entsprechend der Grunderkrankung.

Medikamentöse Therapie im Wesentlichen wie beim SGTKA, möglichst unter kontinuierlichem EEG-Monitoring, ansonsten zumindest häufige EEG-Verlaufskontrollen. Therapieresistente Verläufe sind häufiger als beim SGTKA (Treiman et al. 1998), Unterschiede in der Wirksamkeit von Lorazepam, Diazepam (plus Phenytoin), Phenytoin und Phenobarbital konnten nicht gezeigt werden. Propofol sollte wegen des nicht geklärten Risikoprofils in diesen Fällen nicht zur Anwendung kommen.

## Ergänzende Kommentare zur Evidenz bezüglich spezifischer Therapien

### Erstbehandlung des SGTKA

Es liegt nur eine prospektive randomisierte Studie vor, in der neben Benzodiazepinen auch Phenobarbital und Phenytoin zur Erstbehandlung eingesetzt wurden (Treiman et al. 1998). Alle Wirkstoffe erwiesen sich als effektiv, im direkten Vergleich war Lorazepam dem Phenytoin überlegen. In einer randomisierten doppelblinden Studie (Alldredge et al. 2001) wirkten Lorazepam und Diazepam signifikant besser als Placebo, Lorazepam wiederum tendenziell besser als Diazepam. In einer weiteren, allerdings retrospektiven offenen Studie (Cock u. Schapira 2002) zeigten sich ebenfalls beide Wirkstoffe initial gut wirksam; Rückfälle waren aber unter Lorazepam signifikant seltener, vermutlich wegen der langsameren Rückverteilung (Prasad et al. 2005). Insgesamt legt die Literatur somit die Empfehlung nahe, Lorazepam zur Initialbehandlung des SGTKA zu verwenden. Aufgrund der im Vergleich zum Lorazepam deutlich kürzeren Wirkdauer von Diazepam und Clonazepam wird oft empfohlen, bei einer Initialbehandlung mit den beiden letztgenannten Wirkstoffen auch im Falle eines unmittelbaren Durchbrechen des Status sofort eine i. v. Phenytoingabe anzuschließen. Die Wirksamkeit dieser Maßnahme (Delgado-Escueta et al. 1982) ist aber nicht durch Studien gestützt, die eine alleinige Diazepam- oder Clonazepamgabe mit einer kombinierten Gabe von Benzodiazepin und Phenytoin vergleichen. Daher kann zu diesem Behandlungsschritt keine evidenzbasierte Empfehlung gegeben werden.

Studien, die nach erfolgloser Benzodiazepingabe systematisch die Wirkstoffe zweiter Wahl

vergleichen, liegen nicht vor. Insofern ist für diese klinisch wichtige Behandlungssituation streng genommen nur eine sehr schwache Evidenz gegeben, so dass hier Empfehlungen auch gemäß klinischer Erfahrung gegeben werden müssen. Clonazepam wurde in die Benzodiazepin-Vergleichsstudien (z. B. Alldredge et al. 2001) nicht einbezogen, so dass hierfür nur nichtkontrollierte Studien vorliegen. Lediglich Sorel et al. (1981) verglichen Lorazepam mit Clonazepam, allerdings mit nur 9 Patienten im Clonazepam-Arm.

### **Orale bzw. bukkale, intramuskuläre und intranasale Benzodiazepingaben**

Die orale Gabe von Lorazepam als konventionelle Tablette und schnelllösliche bukkale Darreichungsform (Expidet) zur Behandlung des nicht generalisierten tonisch-klonischen Status epilepticus stellt eine Off-Label-Anwendung dar, ebenso der orale Einsatz von Lorazepam zur Behandlung epileptischer Anfälle überhaupt. Evidenz zur Wirksamkeit im Status epilepticus bei erwachsenen Epilepsiepatienten fehlt trotz verbreiteter guter klinischer Erfahrung. Insbesondere nicht belegt ist der vermutete Vorzug im Wirkungseintritt bei der Expidet-Form, bei welcher der Wirkstoff offenbar ganz überwiegend nicht über die Mundschleimhaut resorbiert wird, sondern gastrointestinal mit dem geschluckten Speichel, in dem der Wirkstoff gelöst ist (Wilson et al. 1987). Pharmakokinetische Untersuchungen an Gesunden ergaben allerdings Hinweise auf eine im Mittel schnellere Absorption der Expidet-Form im Vergleich zur konventionellen oralen Tablettengabe (Caille et al. 1983, Camu et al. 1988). Für die rektale Diazepamapplikation wurde hingegen eine schnelle Absorption bei allerdings im Vergleich zur i. v. Gabe deutlich reduzierter Bioverfügbarkeit zumindest in kleineren Gruppen von erwachsenen Epilepsiepatienten belegt (Magnussen et al. 1979). Die bukkale Lorazepamgabe ist also vor allem in Situationen indiziert, in denen Diazepamrektalien nicht zur Verfügung stehen und ein statusbedingter Kooperationsverlust seitens des Patienten die bukkale Gabe vorteilhaft erscheinen lässt. Studien zu bukkalen Gaben anderer Benzodiazepine wurden meist bei überwiegend pädiatrischen Patientengruppen durchgeführt. Dabei wurde nicht immer zwischen Anfallsserien, prolongierten Anfällen und SE unterschieden. Insofern kann aus solchen Studien (z. B. Scott et al. 1999 zum bukkalen Midazolam) keine verbindliche Empfehlung zur SE-Behandlung des Erwachsenen hervorgehen. Ähnlich ist die Studienlage zur i. m. Gabe von Midazolam, das aufgrund seiner besonderen Pharmakokinetik als einziges Benzodiazepin sinnvoll akut intramuskulär eingesetzt werden kann (Fountain u. Adams 1999, siehe aber Mayhue [1988] mit einem erwachsenen Einzelfall mit SGTKA).

Vor allem Midazolam und Diazepam können auch intranasal appliziert werden, die bisherige Studienlage beschränkt sich aber auf pharmakokinetische Studien an Gesunden oder auf Studien zu Anfallsserien oder prolongierten Anfällen bei Kindern und Jugendlichen (z. B. Fisgin et al. 2002), so dass zur SE-Behandlung Erwachsener keine verbindlichen Daten vorliegen.

### **Allgemeine Evidenzlage zum NCSE**

Beim NCSE (Ausnahme: *subtle status epilepticus*) sind bereits die Dringlichkeit und die Aggressivität der Behandlung umstritten, da das Krankheitsbild als solches nicht bedrohlich ist. Prinzipiell ist dennoch eine zügige Unterbrechung des Status angezeigt, da der Patient durch die ictalen Einbußen in seinem Befinden und/oder seiner Handlungskontrolle beeinträchtigt und oft dadurch auch verletzungsgefährdet ist. Die Annahme, ein nicht behandelter NCSE führe zu irreversiblen, vor allem kognitiven Einbußen, ist nicht hinreichend belegt. Wahrscheinlich sind solche Einbußen sehr selten und beruhen dann meist auf spezifischen Vorschädigungen (Dietl et al. 2004). Eine ältere Studie (Krumholz et al. 1995) berichtet zwar von persistierenden kognitiven Defiziten bei 3 Epilepsiepatienten, diese erlitten aber alle unmittelbar vor ihrem NCSE einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall.

Zur medikamentösen Behandlung des NCSE liegen keine kontrollierten prospektiven Studien vor. Zählt man den „*subtle status epilepticus*“ zum NCSE (dies ist angesichts der besonderen Genese und der schlechten Prognose des Krankheitsbildes allerdings potenziell verwirrend), so kann allerdings die Klasse-I-Studie von Treiman et al. (1998) herangezogen werden, in der bei 134 Patienten mit „*subtle status epilepticus*“ keine signifikanten Differenzen in den – insgesamt niedrigen – Erfolgsraten für Lorazepam, Diazepam, Phenobarbital und Phenytoin gefunden wurden.

In manchen Studien zum SE bilden NCSE-Patienten eine kleinere Teilgruppe, wenn die Analyse der größeren Teilgruppe mit SGTKA im Vordergrund steht. Die offenen retrospektiven Studien legen insgesamt die Empfehlung nahe, beim NCSE Benzodiazepine als Wirkstoffe der ersten Stufe einzusetzen. Die Evidenz wird zusätzlich dadurch geschwächt, dass unter der Diagnose „ NCSE“ oft recht unterschiedliche Nicht-SGTKA-Status (Status einfach- oder komplex-fokaler Anfälle, Absencen-Status, evtl. auch „ subtle status epilepticus“ ) subsumiert werden (Literaturübersicht bei Meierkord u. Holtkamp 2007, Walker 2007).

### Refraktärer SGTKA

Generell ist zu beachten, dass höchstdosierte i. v. Gaben verschiedener Wirkstoffe oft die eigentlich bestimmungsgemäßen Dosierungen überschreiten. Bei länger andauernden SGTKA, die durch 2 oder 3 Wirkstoffe nicht unterbrochen werden konnten (alternative Definition des refraktären SGTKA: unter Behandlung persistierende SGTKA über 30 Minuten, sicher aber über mehr als 60 Minuten; Mayer et al. 2002), sind gemäß offenen prospektiven oder retrospektiven Studien oft noch i. v. Gaben von (sämtlich off-label) Thiopental (oder Pentobarbital), Midazolam oder Propofol oder Isofluran geeignet, den Status zu unterbrechen (Prasad et al. 2001, Claassen et al. 2002, Ulvi et al. 2002, Mirsattari et al. 2004, Rossetti et al. 2004). Über Begleitmedikationen und das Risiko von Rückfällen bei Ausschleichen der Medikation wird nicht systematisch berichtet; in einer älteren Studie zum Isofluran wurden aber z. B. Rückfälle bei 8 von 11 Patienten beobachtet (Kofke et al. 1989). Bei Propofol scheint die Letalität etwas höher zu liegen als bei Barbituraten und Midazolam (Niermeijer et al. 2003). Das ursprünglich aus der Behandlung von Kindern bekannte Propofol-Infusions-Syndrom mit Bradyarrhythmie, metabolischer Azidose, Rhabdomyolyse und Nierenversagen, vermutlich zurückgehend auf propofolinduzierte Störungen des mitochondrialen Stoffwechsels, kann mit letalem Ausgang auch bei Erwachsenen vorkommen (Ernest u. French 2003, Zarovnyaya et al. 2007, Kam u. Cardone 2007). Für weitere Wirkstoffe, die beim refraktären SGTKA zum Einsatz gekommen sind, liegen Einzelfallberichte oder retrospektive, nichtkontrollierte Studien mit kleinen Patientengruppen vor, genannt seien Lidocain, Etomidat, Ketamin und Clomethiazol.

Auch wurden erste kleine Studien zur SE-Unterbrechung mithilfe von oralen (Add-on-)Gaben von Topiramaten (z. B. Towne et al. 2003) und Levetiracetam (z. B. Rossetti u. Bromfield 2005) vorgelegt. Nachdem nun auch eine Levetiracetam-Zubereitung für die i. v. Gabe vorliegt (Ramel et al. 2006a, Ramel et al. 2006b), wurde diese zumindest beim fokalen SE bereits in Einzelfällen erfolgreich eingesetzt (Schulze-Bonhage et al. 2007). Die Evidenz bezüglich dieser Wirkstoffe ist noch unzureichend.

### Valproinsäure im SGTKA

Die Verträglichkeit einer schnellen i. v. Aufsättigung mit Valproat ist gut (Sinha u. Naritoku 2000, Limdi u. Faught 2000, Wheless et al. 2004, Limdi et al. 2007). Zur Wirksamkeit im SE liegen unkontrollierte, nichtrandomisierte Studien oder retrospektive Anwendungsbeobachtungen vor (z. B. Limdi et al. 2005, Peters u. Pohlmann-Eden 2005 sowie 16 weitere Arbeiten). Oft werden Patienten mit unterschiedlichen SE-Formen zusammengefasst. In einer offenen Studie mit 70 Patienten mit Status epilepticus konnte i. v. VPA etwa 80% der SGTKA unterbrechen, nachdem zuvor meist die Gabe eines Benzodiazepins erfolglos geblieben war (Pohlmann-Eden u. Peters 2001; siehe dazu auch Berg Olsen et al. 2004). Zur besseren Einschätzung der Wertigkeit dieser Therapie sind prospektive, randomisiert vergleichende Studien notwendig. Kürzlich erschien ein randomisiert-prospektiver Vergleich zwischen Valproat und Phenytoin, der eine Überlegenheit von Valproat ergab (Misra et al. 2006). Allerdings wurde nur eine schwache einseitige Signifikanz erzielt. Auch spiegelt die Studie nicht die tatsächliche klinische Anwendungssituation wider, da die beiden Medikamente zur Erstbehandlung eingesetzt wurden, nicht zur Zweitbehandlung nach gescheiterter Benzodiazepintherapie.

Valproinsäure ist in intravenöser Darreichung in Deutschland zur Behandlung epileptischer Anfälle (als vorübergehender Ersatz einer oralen Therapie) und als Wirkstoff der dritten Stufe zur Behandlung des SGTKA zugelassen. Dass Phenytoin als Wirkstoff der zweiten Stufe generell noch vor Valproat empfohlen wird, ist nicht durch eine bessere Evidenz bezüglich des Einsatzes in zweiter Stufe zu begründen (in der Studie von Treiman et al. [1998] z. B. wurde Phenytoin als Wirkstoff der ersten Stufe

eingesetzt), sondern durch die umfangreichere klinische Erfahrung, die für diesen Wirkstoff vorliegt.

## Expertengruppe

*Prof. Dr. R. W. C. Janzen, ehem. Krankenhaus Nordwest Frankfurt, Landwehrweg 12c, 61350 Bad Homburg*

*Prof. Dr. H. Lerche, Klinik für Neurologie, Universität Ulm*

*Prof. Dr. D. Schmidt, Arbeitsgruppe Epilepsieforschung, Berlin*

*Prof. Dr. D. Schneider, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Leipzig*

*Prof. Dr. H. Stefan, Neurologische Klinik mit Poliklinik, Zentrum Epilepsie Erlangen*

*Prof. Dr. B. Steinhoff, Epilepsiezentrum Kork*

*Prof. Dr. E. Trinka, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck*

*Prof. Dr. H. G. Wieser, Universitätsspital Zürich, Neurologische Klinik*

**Federführend:** *Prof. Dr. M. Kurthen, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich*

*E-Mail [martin.kurthen@swissepi.ch](mailto:martin.kurthen@swissepi.ch)*

Die Leitlinien wurden von der Autorengruppe in einem modifizierten Delphi-Verfahren unter Berücksichtigung der Rückmeldungen zur vorherigen, publizierten Version von 2004 überarbeitet, korrigiert durch die Kommission Leitlinien der DGN und endgültig verabschiedet am 06. 11. 2007.

## Literatur

- Allredge BK, Gelb AM, Marshal Isaacs S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345:631– 637.
- Bauer J, Hilz MJ, Sappke U, Stefan H. Klinische Symptomatologie und Therapie der Status epileptici. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1992; 60:181– 205.
- Berg Olsen K, Tauboll E, Gjerstad L. Intravenous valproate (VPA) in status epilepticus. *Eur J Neurol* 2004;11(Suppl 2):221– 222.
- Beyenburg S, Bauer J, Elger CE. Therapie des generalisierten tonisch-klonischen Status epilepticus im Erwachsenenalter. *Nervenarzt*. 2000;71:65– 77.
- Caillé G, Spénard J, Lacasse Y, Brennan J. Pharmacokinetics of two lorazepam formulations, oral and sublingual, after multiple doses. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 1983;4:31– 42.
- Camu F, Maes V, van de Velde A, Sevens C. Lorazepam fast-dissolving drug formulation (FDDF) and intravenous administrations as anaesthetic premedicants: a pharmacokinetic analysis. *Eur J Anaesthesiol* 1988;5:262– 268.
- Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002;43:146– 153.
- Cock HR, Schapira AH. A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus. *QJM* 2002;95: 225– 231.
- Delgado-Escueta AW, Wasterlain C, Treiman DM, Porter RJ. Current concepts in neurology: management of status epilepticus. *N Engl J Med* 1982;306:1337– 1340.
- Dietl T, Urbach H, Helmstaedter C, et al. Persistent severe amnesia due to seizure recurrence after unilateral temporal lobectomy. *Epilepsy Behav* 2004;5:394– 400.
- Duane DC, Ng YT, Rekate HL, et al. Treatment of refractory status epilepticus with hemispherectomy. *Epilepsia* 2004;45: 1001 – 1004.
- Ernest D, French C. Propofol infusion syndrome – report of an adult fatality. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:316– 319.
- Fisgin T, Gurer Y, Tezic T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C, et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol* 2002;17:123– 126.
- Fountain NB, Adams RE. Midazolam treatment of acute and refractory status epilepticus. *Clinical Neuropharmacology* 1999;22:261– 267.
- Haupt WF, Firsching R, Hansen HC, Horn M, Janzen RWC, Neuen-Jacob E, et al. Das akute postanoxische Koma: Klinische, elektrophysiologische, biochemische und bildgebende Befunde. *Intensivmed* 2000;37:597– 607.

- Hui AC, Cheng C, Lam A, Mok V, Joynt GM. Prognosis following postanoxic myoclonus status epilepticus. *Eur Neurol* 2005; 54:10– 13.
- Janzen RWC, Rohr W, Zschocke S. Myoclonic syndromes after cerebral anoxia. *J Neurol* 1985;232:240.
- Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anesthesia* 2007; 62:690– 701.
- Kofke WA, Young RS, Davis P, et al. Isoflurane for refractory status epilepticus: a clinical series. *Anesthesiology* 1989;71:653– 659
- Krumholz A, Sung GY, Fisher RS, Barry E, Bergey GK, Grattan LM. Complex partial status epilepticus accompanied by serious morbidity and mortality. *Neurology* 1995;45:1499– 1504.
- Limdi NA, Faught E. The safety of rapid valproic acid infusion. *Epilepsia* 2000;41:1342– 1345.
- Limdi NA, Knowlton RK, Cofield SS, Ver Hoef LW, Paige AL, Dutta S, et al. Safety of rapid intravenous loading of valproate. *Epilepsia* 2007;48:478– 483.
- Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, et al. Efficacy of rapid i. v. administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 2005; 64:353– 355.
- Ma X, Liporace J, O' Connor MJ, Sperling MR. Neurosurgical treatment of medically intractable status epilepticus. *Epilepsy Res* 2001; 46:33– 38.
- Magnussen I, Oxlund HR, Alsbrink KE, Arnold E. Absorption of diazepam in man following rectal and parental administration. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1979;45:87– 90.
- Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons B-F. Refractory status epilepticus. Frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 2002;59:205– 210.
- Mayhew FE. IM Midazolam for status epilepticus in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1988;17:643– 645.
- Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurology* 2007; 6:329– 339.
- Meyer A, Fröscher W. Anfallssteigernde Medikamente und Drogen. In: Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A, Hrsg. *Die Epilepsien*. Stuttgart, New York: Schattauer, 2004:523– 541.
- Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004;61:1254– 1259.
- Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006;67:340– 342.
- Müllges W, Stoll G. Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie. *Akt Neurol* 2002;29:431– 446.
- Niermeijer JM, Uiterwaal CS, van Donselaar CA. Propofol in status epilepticus: little evidence, many dangers? *J Neurol* 2003;250: 1237– 1240.
- Peters CN, Pohlmann-Eden B. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus – experience in 102 adult patients. *Seizure* 2005;14: 164– 169.
- Pohlmann-Eden B, Peters CNA. Stellenwert von intravenösem Valproat beim Status epilepticus. *Akt Neurol* 2001;28:480– 486.
- Prange H, Bitsch A, Hrsg. *Neurologische Intensivmedizin*. Stuttgart, New York: Thieme, 2004.
- Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001;42:380– 386.
- Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD 003723.
- Ramel S, Daust A, Otoul C, Toubanc N, Troenaru M, Lu Z, et al. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia* 2006a; 47:1128– 1135.
- Ramel S, DeSmedt F, Toubanc N, Otoul C, Boulanger P, Riethuisen JM, et al. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablet and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam infusion compared to placebo in healthy subjects. *Clin Therapeutics* 2006a;38:734– 744.
- Rohr W, Hohnstädt P, Janzen RWC, Müller-Jensen A, Zschocke S. Myoklonien als Problem in der Intensivmedizin. In: Mertens HG, Przuntek H, Hrsg. *Pathologische Erregbarkeit des Nervensystems und ihre Behandlung*. Verh Dtsch Ges Neurol, Bd. 1. Berlin, Heidelberg, New York; Springer, 1980:433– 438.
- Rossetti AO, Bromfield EB. Levetiracetam in the treatment of status epilepticus in adults: a study of 13 episodes. *Eur Neurol* 2005; 54:34– 38.
- Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia* 2004;45:757– 763.
- Schulze-Bonhage A, Hefft S, Oehl B. Termination of complex-partial status epilepticus by intravenous levetiracetam – a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 (Epub ahead of print)
- Schwarz S, Schwab S, Hacke W. Status epilepticus. *Rationelle Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte*. *Anästhesist* 1999; 48:455– 464.
- Scott RC, Besag FMC, Neville BGR. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood

and adolescence: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:623– 626.

Singh AN, Le Morvan P. Treatment of status epilepticus with intravenous clonazepam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982;6:539– 542.

Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 2000;55:722– 724.

Sorel L, Mechler L, Harmant J. Comparative trial of intravenous lorazepam and clonazepam in status epilepticus. *Clin Ther* 1981;4:326– 336.

Stefan H, Reinhardt F. Zerebrale Krämpfe und Status epilepticus. In: Burchardi H, et al., Hrsg. *Intensivmedizin*, 10. Aufl. Berlin: Springer, 2006.

Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, et al. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003;60:332– 334.

Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;339:792– 798.

Treiman DM. Effective treatment for status epilepticus. In: Schmidt D, Schachter SC, eds. *Epilepsy. Problem solving in clinical practice*. London: Martin Dunitz, 2000:253– 265.

Ulvi H, Yoldas T, Mungen B, Yigiter R. Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus. *Neurol Sci* 2002;23:177– 182.

Walker MC. Treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Int Rev Neurobiol* 2007;81:287– 297.

Wheless JW, Vazques BR, Kanner AM, et al. Rapid infusion with valproate sodium is well tolerated in patients with epilepsy. *Neurology* 2004;63:1507– 1508.

Wilson CG, Washington N, Peach J, et al. The behavior of a fast-dissolving dosage form (Expidet) followed by gamma-scintigraphy. *Int J Pharmaceutics* 1987;40:119– 123.

Zarovnaya EL, Jobst BC, Marris BT. Propofol-associated fatal myocardial failure and rhabdomyolysis in an adult with status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48:1002– 1006.

## Anhang 1: Spezielle Aspekte für die Schweiz

Für die Schweiz haben Leppert et al. (2005) Richtlinien zur Behandlung des Status epilepticus in der Schweizerischen Aertzezeitung publiziert (Volltext unter [www.saez.ch/status\\_epilepticus\\_d.pdf](http://www.saez.ch/status_epilepticus_d.pdf)). Diese beruhen auf einer Konsensuskonferenz der Nordwestschweizer Spitäler. Deren Ergebnisse wurden in einem Workshop im Rahmen der 173. Tagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (Luzern, 13. Mai 2004) zur Diskussion gestellt. Die definitive und die publizierte Form wurden von der Chefärztekonzferenz der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft ratifiziert.

Diese Richtlinien/Empfehlungen schlagen für die Behandlung des SE ein Stufenschema vor. Für SGTKA mit intravenöser Therapie von

- **Stufe 1 (= Prähospitalisationsphase):** Benzodiazepine, am besten geeignet Lorazepam (4 mg in 2 Minuten)
- **Stufe 2 (= Hospitalisationsphase):** Phenytoin als bewährte, Valproat als wahrscheinlich gleich wirksame Therapie, worauf hingewiesen wird, dass die spezifischen Indikationen bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen beider Medikamente berücksichtigt werden müssen.
- **Stufe 3 (= Anästhesie):** Midazolam und Propofol. Bei anhaltendem Status als letzte Stufe Barbituratnarkose.

In diesen Richtlinien wird vermerkt, dass Lorazepam, Valproat i. v. und auch Propofol in der Schweiz für Behandlung des Status epilepticus aktuell nicht zugelassen sind. Unterdessen wurde ein Antrag für Orfiril 100 mg/ml Injektionslösung zur Behandlung des Status epilepticus bei der Swissmedic eingereicht. Dieser Antrag sieht vor, dass Valproat i. v. beim SGTKA als Stufe 2 (Phenytoin i. v. oder Valproat i. v.) eingesetzt werden kann. Beim NCSE kann Valproat i. v. als Stufe 1 (Benzodiazepine oder Valproat i. v.) im Falle eines typischen Absence-Status mit dem EEG-Korrelat der 3/s Spike-Wave gegeben werden. Beim atypischen Absence-Status mit dem EEG-Korrelat der Slow-Sharp Slow-Wave und beim dyskognitiven fokalen (= psychomotorischer = komplex-partieller) SE kann Valproat i. v. als Stufe 2 gegeben werden (siehe auch Krämer et al. 2005).

Als Kommentar zur Publikation von Leppert et al. (2005) sollte angemerkt werden, dass die

empfohlene Thiamingabe (250 mg i. v.) bei Verdacht auf Alkoholkrankheit vor der Gabe von Glukose erfolgen sollte (Bräthen et al. 2005).

Von der Swissmedic gibt es ein Merkblatt „ Erläuterungen“ und ein Formular „ Sonderbewilligung für einen Einsatz im Einzelfall“ zur Bewilligung nicht zugelassener Präparate: Einsatz eines Präparates ausserhalb der Bedingungen des Compassionate Use. Stand 22. April 2005 – Kontaktadresse Tel. 031/322 0387; Fax 031/324 0460, E-Mail: robert.kenzelmann@swissmedic.ch.

### Literatur zu Anhang 1

Bräthen G, Ben-Menachem E, Brodtkorb E, Galvin R, Garcia-Monco JC, Halasz P, et al. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurology* 2005;12:575– 581.

Krämer G, et al. Derzeitiger Stellenwert intravenöser Valproinsäure in der Therapie des generalisierten tonisch-klonischen Status epilepticus. Ergebnisse einer Expertenkonferenz. Zürich, 17– 18. Dezember 2004. *Akt Neurol* 2005;32:263– 274.

Leppert D, Stöckli HR, Fuhr P, für die Status-epilepticus-Konsensuskonferenz der Nordwestschweizer Spitäler. Richtlinien zur Behandlung des Status epilepticus. *Schweizerische Aerztezeitung/Buletin des médecins suisses/Bollettino die medici svizzera* 2005;86(36):2097– 2100.

### Anhang 2: Spezielle Aspekte für Österreich

Von der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie wurden 2002 Empfehlungen zur Therapie des SE von einem Arbeitskreis der Liga publiziert (Serles et al. 2002). Im Wesentlichen folgen die Empfehlungen zur Therapie des generalisiert tonisch-klonischen Status epilepticus (GTKSE) dem oben beschriebenen 3-Stufen-Schema:

1. Benzodiazepine
2. Phenytoin oder alternativ Valproinsäure
3. Narkose mit Thiopental, Propofol oder Midazolam

Aufgrund der Verfügbarkeit von Lorazepam, der Überlegenheit gegenüber Diazepam und der länger anhaltenden Wirkung wird Lorazepam als Mittel der Wahl der Stufe 1 empfohlen. Für die Stufe-2-Therapie stehen in Österreich Phenytoin, Valproinsäure und Levetiracetam zur Verfügung. Der Einsatz aller genannten intravenösen Darreichungsformen erfolgt off-label: Valproinsäure und Levetiracetam sind für den Status epilepticus nicht zugelassen. Phenytoin ist zwar für die Behandlung des Status epilepticus zugelassen, die dafür in der Beipackinformation empfohlene Dosierung ist jedoch nicht ausreichend und die Empfehlungen der Fachgesellschaften liegen um den Faktor 5– 10 darüber, so dass auch hier von einem Off-Label-Einsatz gesprochen werden muss. Phenobarbital ist in Österreich zwar zugelassen, jedoch nur über Sonderanforderung erhältlich, und Fosphenytoin wurde aufgrund pharmakoökonomischer Überlegungen trotz Zulassung wieder vom Markt zurückgezogen, so dass diesen Substanzen keine Bedeutung in der Therapie des SE in Österreich zukommt.

Aufgrund der langjährigen Erfahrung wurde bisher Phenytoin in Stufe 2 der Vorzug gegeben, wobei in den letzten 5 Jahren zunehmend Valproinsäure zum Einsatz kommt, das in Österreich in zwei verschiedenen i. v. Darreichungsformen erhältlich ist: 400 mg Trockenstechampullen (Sanofi-Aventis) oder 500 mg Ready-to-use-Lösung (Gerot). Eine Expertengruppe deutschsprachiger Neurologen und Neuropädiater sieht den Stellenwert von Valproinsäure in der Therapie des GTKSE vor allem bei Kontraindikationen gegen Phenytoin (z. B. ausgeprägte Hypotonie, Sinusbradykardie, AV-Block II. oder III. Grades) und gibt folgende Dosisempfehlungen: Erwachsene 20– 30 mg/kg bis zu 10 mg/kg/min, Kinder 6 mg/kg/min (Trinka 2007). Die i. v. Darreichungsform von Levetiracetam ist seit 2005 in Österreich erhältlich. Derzeit liegen erste nationale und internationale Erfahrungsberichte vor so dass eine Empfehlung diesbezüglich noch nicht abgegeben werden kann (Krämer et al. 2005). Für die Stufe-3-Therapie stehen in Österreich Thiopental, Propofol und Midazolam zu Verfügung. Die Datenlage hierzu erlaubt keine bevorzugte Empfehlung einer Substanz.

### Literatur zu Anhang 2

Krämer G, Bergmann A, Despland P-A, König S, Kurlmann G, Kurth C, et al. Derzeitiger Stellenwert intravenöser

Valproinsäure in der Therapie des generalisierten tonisch-klonischen Status epilepticus. Akt Neurol 2005;32:263– 274.

Serles W, Baumgartner C, Baumhackl U, Feucht M, Gruber-Sedlmayr U, Körner E, et al. Behandlung des akuten epileptischen Anfalls, repetitiver Anfälle und des Status epilepticus. Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie 2002;2(2):14– 21 (online: <http://www.kup.at/kup/pdf/1102.pdf>).

Trinka E. The use of valproate and newer anti-epileptic drugs in status epilepticus. Epilepsia 2007;48:49– 51.

Archiv - alte Auflage