

SOP des Epilepsiezentrum: Anfallsserien und Status epilepticus

Leitlinie

Die SOP dient der Prävention der Entwicklung eines Status epilepticus bei Anfallshäufung und der akuten Behandlung des frühen Status epilepticus.

Eine Anfallsserie ist definiert als gegenüber der Baseline erhöhte Anfallsfrequenz mit zwischenzeitlicher Restitution des Patienten,

ein Status epilepticus als Anfall mit einer Dauer von mindestens 5 min. Dauer bei tonisch-klonischen Anfällen und mindestens 10 min. Dauer bei anderen Anfallstypen oder mehrerer Anfälle ohne Wiedererlangen des Normalzustandes.

Die Leitlinie gilt für die stationäre Behandlung von Epilepsiepatienten (a) im kontinuierlichen Video-EEG-Monitoring oder (b) im stationären Bereich ohne kontinuierliche apparative und visuelle Überwachung. Die SOP orientiert sich an der aktuellen Studienlage und wird in regelmäßigen Abständen, mindestens 2-jährlich, aktualisiert.

Grundlegende Konzepte:

Zeitpunkt für die Annahme eines kontinuierlichen Anfalls:

T1: Interventionszeitpunkt 1: (erstes Medikament)	bei tonisch-klonischen Anfällen	nach 5 Minuten
	bei fokalen Anfällen:	nach 10 Minuten
	bei Absencen/gen. Myoklonien:	nach 10 Minuten
T2: Interventionszeitpunkt 2: (zweites Medikament)	bei tonisch-klonischen Anfällen	nach 15(-30) Minuten
	bei fokalen Anfällen:	nach 30(-60) Minuten
	bei Absencen/gen. Myoklonien:	nach 30(-60) Minuten ¹

Pharmakorefraktärer Status Intensivmedizinische Behandlung

Erstintervention (T1):

Bei allen manifesten tonisch-klonischen Status epileptici ist die **frühe Intervention** mit einem Benzodiazepin (präferentiell *Midazolam 0,2 mg/kg KG; bei Erwachsenen 7,5 mg i.v./10 mg p.o.*), oder *Lorazepam 0,1 mg/kg KG; bei Erwachsenen 4 > 8 mg i.v.*) zentral für den Behandlungserfolg.

Bei vorhandenem intravenösen Zugang werden diese Benzodiazepine i.v. appliziert, sonst kann eine orale Gabe (Buccolam bzw. Tavor expidet) erfolgen, Lorazepam kann auch i.m. appliziert werden. **Die schnellstmögliche Gabe ist wichtiger als die Wahl des Zugangsweges.**

Benzodiazepine zeigen ihre Wirksamkeit innerhalb von 5-8 Minuten. Wenn nach der Gabe die klinische Anfallsmanifestation nicht sistiert oder bei Patienten mit laufender EEG-Registrierung das Anfallsmuster nicht unterdrückt ist, ist eine zweite Gabe oder bei initial maximaler Dosis die Gabe einer Zweitlinien-Medikation indiziert.

Zweitintervention (T2):

Bei unzureichender Wirksamkeit des verabreichten Benzodiazepins ist eine Kombination mit der i.v.-Gabe von hochdosiertem Levetiracetam, Lacosamid, Valproat, Phenytoin oder Brivaracetam 15-30 min nach Anfallsbeginn zu verabreichen.

Die individuelle Auswahl der Substanz erfolgt in Abhängigkeit von der bestehenden Basismedikation und ggf. individuellen Vorerfahrungen zur Responsivität des Patienten.

Dosierungen der Zweit-Medikation:

Levetiracetam: 60 mg/kg KG max. 4500 mg

Lacosamid: 8 mg/kg KG max. 400 mg **Applikation über 15 min, mit EKG**

alternativ:

Valproat: 40 mg/kg KG max. 3000 mg

Phenytoin: 15-20 mg/kg KG max. 1500 mg **Applikation über 30-60 min, mit EKG**

Brivaracetam: 4 mg/kg KG max. 200 mg

Cave: keine VPA-Gabe bei Kindern unter 4 Jahren

Sistiert ein Status epilepticus auch nach Einsatz der Zweitmedikation nicht, so erfolgt eine Verlegung auf die Intensivstation zur weiteren Therapieeskalation (vgl. Schema).

Setting 1: Anfallshäufung im Video-EEG-Monitoring

Bei Durchführung eines diagnostischen Video-EEG-Monitorings kann eine Zunahme der Anfallsfrequenz und die Aufzeichnung einer größeren Zahl von Anfällen und ihrer EEG-Korrelate erwünscht sein. Bei einer Zunahme der Anfallsfrequenz mit möglicher Gefährdung des Patienten kann alternativ zur Gabe eines Benzodiazepins die Basismedikation angehoben werden.

Die Gabe eines Benzodiazepins hat im Regelfall zu erfolgen,
wenn a) zwei tonisch-klonische Anfälle innerhalb von 2 Stunden
oder b) drei fokale Anfälle innerhalb von 2 Stunden aufgetreten sind.

Bei Kindern: Midazolam 2,5 mg unter 1 Jahr, 5 mg 1-5 J, 7,5 mg 5-9 Jahre, 10 mg > 9 J

Bei Erwachsenen: Lorazepam 2,5 mg s.l.

Zusätzlich kann bei medikamentös abdosierten Patienten die Basismedikation angehoben werden.

Bei Serien von tonisch-klonischen Anfällen ist das Legen eines i.v.-Zuganges erforderlich.

Setting 2: Status epilepticus im Video-EEG-Monitoring

Es ist von einer frühen Erkennung eines Status anhand der Video-Aufzeichnung und des EEG-Monitoring auszugehen.

1. Tonisch-klonischer Status epilepticus

Nach früher Intervention mit einem Benzodiazepin (bevorzugt *Midazolam 0,2 mg/kg KG; bei Erwachsenen 7,5 mg i.v./10 mg p.o.*), oder *Lorazepam 0,1 mg/kg KG; bei Erwachsenen 4 > 8 mg i.v.*).

Nach erster Benzodiazepin-Gabe ist ein i.v. Zugang zu legen. Bei fehlender Wirkung kann innerhalb nach 5-8 min eine zweite Benzodiazepingabe erfolgen. Individuell können andere Benzodiazepine (Diazepam, Clonazepam) gegeben werden, wenn es hierfür Gründe aus der Historie gibt.

Eine Verhaltenskontrolle (Sistieren motorischer Phänomene, spontane Atmung, Wiedererlangen der Responsivität) und eine EEG-Kontrolle zur Beurteilung des Erfolges ist über mindestens 30 min erforderlich.

Bei unzureichender Effektivität hinsichtlich klinischer Zeichen oder persistierender ictaler EEG-Muster hat bevorzugt eine Kurzinfusion von Levetiracetam (2500 mg – 3500 mg; Kinder: 60 mg/kg KG oder Lacosamid 400 mg-600mg; Kinder: 8 mg/kg KG) mg innerhalb von 15-30 min nach Statusbeginn über einen Zeitraum von 10-15 min. zu erfolgen.

Bei unzureichender Wirksamkeit eines hochdosierten Zweitmedikamentes ist eine Verlegung auf die Intensivstation vorzunehmen.

2. Bei nicht tonisch-klonischem Status epilepticus kann primär ein Medikament der 2. Gruppe gegeben werden.

Setting 3: Anfallshäufung außerhalb des Video-EEG-Monitoring (Normalbetten):

Bevorzugt ist eine Adjustierung der Basismedikation; alternativ kann ein Benzodiazepin (Lorazepam 2,5 mg s.l. oder Clobazam 10 mg) gegeben werden.

Bei einer Häufung tonisch-klonischer Anfälle oder einer Vorgeschichte eines Status epilepticus ist ein i.v. Zugang ist zu legen. Ein engmaschiges Monitoring der Anfallsfrequenz (30-60 minütig) durch das Pflegepersonal ist erforderlich, Patienten können hierzu in die Reichweite des Pflegestützpunktes gebracht werden.

Setting 4:

Status epilepticus in Normalbetten:

1. Tonisch-klonischer Status epilepticus
Gleiche Intervention wie unter Setting 2.

Eine Verhaltenskontrolle (Sistieren motorischer Phänomene, spontane Atmung, Wiedererlangen der Responsivität) ist erforderlich. Bei Unsicherheit über ein Sistieren des Status epilepticus kann ein mobiles EEG sinnvoll sein.

Bei unzureichender Wirksamkeit eines hochdosierten Zweitmedikamentes ist eine Verlegung auf die Intensivstation vorzunehmen.

2. Bei nicht tonisch-klonischem Status kann auch hier primär ein Medikament der 2. Gruppe gegeben werden.

Nach der Behandlung ist nach Möglichkeit ein Routine-EEG durchzuführen.

CAVE:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Bei Kindern unter einem Alter von 4 Jahren: kein Einsatz von Valproat• Enthält die Basismedikation eines der zur Statusbehandlung vorgesehenen Medikamente in hoher Dosis, ist eine alternative Substanz zu bevorzugen, sofern keine Abdosierung vorgenommen worden war. |
|--|

SOP Status epilepticus im Epilepsiezentrum Freiburg: Flowchart

Status epilepticus:
 >5 Minuten Dauer bei tonisch-klonischem Anfall
 >10 min Dauer bei allen anderen Anfällen (bei klinischer Indikation)
 >2 konsekutive Anfälle ohne vollständige Restitution

- Stabilisierung nach ABCDE-Schema
- Zeitverlauf dokumentieren

- Ggf. Anlage eines sicheren i.v.-Zuganges
- Überwachung von Atmung, Pulsoxymetrie, Blutdruck, EKG
- Neurostatus

- Sauerstoffgabe bei Sauerstoffsättigung <95%

Anfrage / Verlegung zur Intensivstation bei Dauer > 30 min, respiratorischer Insuffizienz

Ggf. Anpassung der Dauermedikation, insbesondere bei Patienten unter Medikamentenreduktion

Therapie: SOFORT (T1)	
A) Kein i.v.-Zugang:	
1. Wahl	Buccolam 10 mg (Erwachsene, Kinder ab 10 J) Buccolam 2,5 mg – Kinder bis 1 Jahr 5 mg Kinder 1-5 Jahre 7,5 mg Kinder 5-10 Jahre
2. Wahl:	Tavor expidet 2,5 mg (1-2 x) (Erwachsene) Midazolam i.m./i.v. 7,5 mg (Erwachsene) Kinder: 0,25 mg/kg KG Lorazepam i.m. 4 mg (Erwachsene) Kinder < 40 kg KG: 2 mg
B) i.v. Zugang	
1. Wahl	Midazolam 7,5 mg (Erwachsene) Kinder: 0,2 mg/kg KG Lorazepam 4 mg (Erwachsene) Kinder: 0,05-0,1 mg/kg KG (ggf. erneut nach 5 min)
2. Wahl	Diazepam 10 mg (Erwachsene) Kinder: 0,2 mg/kg KG (ggf. erneut nach 5 min)

Therapie: Bei Unwirksamkeit der Benzodiazepine (T2)	
1. Wahl	Levetiracetam i.v.: 60 mg/kg KG max. 4500 mg
2. Wahl	Lacosamid i.v.: 8 mg/kg KG max. 400 mg <i>Applikation über 15 min, mit EKG</i>
Alternativ:	
Valproat i.v.:	40 mg/kg KG max. 3000 mg
Phenytoin i.v.:	20 mg/kg KG max. 1500 mg <i>Applikation über 30-60 min, mit EKG</i>
Brivaracetam:	4 mg/kg KG max. 200 mg
<i>Auswahl erfolgt unter Berücksichtigung der Basismedikation</i>	

Therapie: Refraktärer Status epilepticus	
Midazolam 0,2 mg/kg i.v. als Bolus,	
> 50 kg: 10 mg,	
> 70 kg: 14 mg,	
> 100 kg: 20 mg,	
Erhaltungsdosis ca. 0,1-0,5 mg/kg/h	
Propofol 2 mg/kg i.v. als Bolus,	
> 50 kg: 100 mg,	
> 70 kg: 140 mg,	
> 100 kg: 200 mg,	
Erhaltungsdosis 4-10 mg/kg/h	
Thiopental 5 mg/kg i.v. als Bolus,	
> 50 kg: 250 mg,	
> 70 kg: 350 mg,	
> 100 kg: 500 mg,	
Erhaltungsdosis ca. 3-7 mg/kg/h	



Referenzen:

Brigo F, Del Giovane C, Nardone R, Trinka E, Lattanzi S. Intravenous antiepileptic drugs in adults with benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2019;101(Pt B):106466.

Han EJ, Chuck CC, Martin TJ, Madsen TE, Claassen J, Reznik ME. Statewide Emergency Medical Services Protocols for Status Epilepticus Management. *Ann Neurol.* 2021;89:604-609

Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, Lang N, May TW, Unterberger I, Rüegg S, Sutter R, Strzelczyk A, Tilz C, Uzelac Z, Rosenow F. Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice: Data from a prospective observational registry (SENSE). *Ann Neurol.* 2019;85:421-432. doi: 10.1002/ana.25416. PMID: 30661257.

Kim HK, Lee H, Bae EK, Kim DW. Cardiac effects of rapid intravenous loading of lacosamide in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2021;176:106710.

Mandge & Husain. Drug Trials in Status Epilepticus: Current Evidence and Future Concepts, *Journal of Clinical Neurophysiology* 2020; 37:434-445

Rosenow F, Weber J; Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN); Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN). S2k-Leitlinie: Status Epilepticus im Erwachsenenalter: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenarzt* 2021; 92(10):1002-1030. German. doi: 10.1007/s00115-020-01036-2. PMID: 33751150; PMCID: PMC8484257.

Sathe AG, Underwood E, Coles LD, Elm JJ, Silbergleit R, Chamberlain JM, Kapur J, Cock HR, Fountain NB, Shinnar S, Lowenstein DH, Rosenthal ES, Conwit RA, Bleck TP, Cloyd JC. Patterns of benzodiazepine underdosing in the Established Status Epilepticus Treatment Trial. *Epilepsia.* 2021;62(3):795-806. doi: 10.1111/epi.16825. PMID: 33567109; PMCID: PMC8075113.

Vossler DG, Bainbridge JL, Boggs JG, Novotny EJ, Loddenkemper T, Faught E, Amengual-Gual M, Fischer SN, Gloss DS, Olson DM, Towne AR, Naritoku D, Welty TE. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus: A Comprehensive Review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Curr.* 2020;20:245-264.

Xue, T., Wei, L., Shen, X. et al. Levetiracetam versus Phenytoin for the Pharmacotherapy of Benzodiazepine-Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs* 34, 1205–1215 (2020).

Zehtabchi S, Silbergleit R, Chamberlain JM, Shinnar S, Elm JJ, Underwood E, Rosenthal ES, Bleck TP, Kapur J. Electroencephalographic Seizures in Emergency Department Patients After Treatment for Convulsive Status Epilepticus. *J Clin Neurophysiol.* 2020 Dec 11; Publish Ahead of Print. doi: 10.1097/WNP.0000000000000800. Epub ahead of print. PMID: 33337664.