

Aus dem
Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
Klinik für Neurologie, Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel

**Intravenöses Levetiracetam zur Therapie des
Status epilepticus –
Eine retrospektive Erhebung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Judith Grüner

aus Tübingen

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

am

8. April 2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Frau Prof. Dr. Knake

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. Nimsky

2. Korreferent: Herr Prof. Dr. Mayer

1	EINLEITUNG	5
1.1	Therapie.....	6
1.2	Levetiracetam	11
1.2.1	Pharmakokinetik	11
1.2.2	Orales Levetiracetam	13
1.2.3	Intravenöses Levetiracetam.....	15
2	MATERIAL UND METHODEN	17
2.1	Datenerhebung	17
3	ERGEBNISSE.....	21
3.1	Patientenkollektiv	21
3.1.1	Semiologie.....	22
3.1.2	Ätiologie.....	22
3.2	Therapie.....	23
3.2.1	Medikation.....	23
3.2.2	ivLEV –Therapie	24
3.2.3	Gründe für die Verwendung von LEV.....	25
3.3	Unerwünschte Wirkungen	26
3.4	Outcome.....	27
3.5	Übersicht der Ergebnisse	29
4	DISKUSSION.....	31
4.1	Diskussion der Methode	31
4.2	Eigene Ergebnisse im Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien.....	31
4.2.1	Patientenkollektiv	31
4.2.2	Therapie und Outcome.....	33
4.3	Das Nebenwirkungsprofil von Medikamenten zur Therapie des SE.....	37
4.4	Das Nebenwirkungsprofil von LEV	39
4.5	Ausblick	40
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	41
6	ABSTRACT.....	43
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	45
8	ANHANG.....	59
8.1	Abkürzungsverzeichnis	59
8.2	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	60
8.3	Verzeichnis der akademischen Lehrer	61

8.4	Danksagung	62
8.5	Ehrenwörtliche Erklärung.....	63

1 Einleitung

Der Status epilepticus (SE) ist mit einer Minimalinzidenz von ca. 20 pro 100.000 eine der häufigsten neurologischen Notfallsituationen. In Deutschland werden somit jährlich mindestens 14.000 Patienten mit Status epilepticus behandlungsbedürftig. Die Letalität liegt, je nach Studie, zwischen 16% und 26% (DeLorenzo, Pellock et al. 1995; Logroscino, Hesdorffer et al. 2001; Claassen, Lokin et al. 2002; Hesdorffer, Benn et al. 2009). Für den primär generalisierten SE ist sie mehr als doppelt so hoch wie für den fokalen SE ohne sekundäre Generalisierung (Tomson 2000).

Eine frühe Diagnosestellung und Therapie sind für den Therapieerfolg entscheidend (DeLorenzo, Pellock et al. 1995; Logroscino, Hesdorffer et al. 2005).

Ein Status epilepticus ist definiert als ein epileptischer Anfall, dessen Dauer 30 Minuten überschreitet oder eine Serie von Anfällen von mindestens 30 Minuten Dauer, zwischen denen der Patient das Bewusstsein nicht wiedererlangt (Knake, Rosenow et al. 2001). Da ein epileptischer Anfall allerdings normalerweise nur ein bis zwei Minuten andauert (Theodore, Porter et al. 1994) und neueren Erkenntnissen zufolge eine spontane Remission bereits nach sehr viel kürzerer Zeit als nach 30 Minuten unwahrscheinlich wird, wird aktuell vorgeschlagen, bereits ab einer Anfallsdauer von fünf Minuten als einem klinisch relevanteren Zeitrahmen von einem Status epilepticus auszugehen und entsprechend zu behandeln (Lowenstein, Bleck et al. 1999; Alldredge, Gelb et al. 2001; Holtkamp, Othman et al. 2005).

Der refraktäre SE (RSE) wird in der Literatur meist als ein generalisierter konvulsiver oder non-konvulsiver SE definiert, der trotz adäquater medikamentöser Therapie klinisch oder elektroenzephalografisch nicht zu kontrollieren ist (Mayer, Claassen et al. 2002; Holtkamp, Othman et al. 2005; Bleck 2007). Dieser Fall tritt in bis zu 44% aller Patienten mit SE ein (Krishnamurthy and Drislane 1996; Lowenstein and Alldredge 1998; Mayer, Claassen et al. 2002; Holtkamp, Othman et al. 2005).

Prognostisch ungünstige Faktoren sind steigendes Alter, weibliches Geschlecht und die Dauer des SE (Logroscino, Hesdorffer et al. 2008; Drislane, Blum et al. 2009; Lin and Benbadis 2009). Wichtigster Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität ist jedoch die dem Anfall zugrunde liegende Ätiologie (Drislane, Blum et al. 2009).

Direkte Folgen eines SE wie Rhabdomyolyse, Laktatazidose, neurogenes Lungenödem, Aspiration und Ateminsuffizienz tragen ebenfalls entscheidend zur Mortalität bei (Lin and Benbadis 2009).

Neurologische Defizite finden sich bei 10-23% der Überlebenden (Lowenstein and Alldredge 1998; Claassen, Lokin et al. 2002).

Aufgrund der hohen Letalität und der Schwere der Folgeschäden ist es wichtig, die Therapie des SE zu optimieren, da Zeitpunkt und Art der Therapie die einzig beeinflussbaren Faktoren sind, um seine Prognose zu verbessern.

1.1 Therapie

Die Effektivität der medikamentösen Therapie hängt stark von der Dauer des Anfalls bis zum Therapiebeginn ab (Lowenstein and Alldredge 1993; Mazarati, Baldwin et al. 1998). Mit Medikamenten der ersten Wahl kann ein SE noch in 80% der Fälle unter Kontrolle gebracht werden, wenn mit der Therapie innerhalb der ersten 30 Minuten begonnen wird. Wenn zwischen Anfallsbeginn und Beginn der medikamentösen Therapie bereits zwei Stunden liegen, ist dies jedoch nur noch in 40% der Fall und die Gefahr einen refraktären SE zu entwickeln, ist stark erhöht (Lowenstein and Alldredge 1993).

Zudem stößt man immer wieder an die Grenzen der bewährten Therapiemöglichkeiten, oft auch wenn noch nicht alle Möglichkeiten der bisherigen Standardtherapie ausgeschöpft worden sind. Dies ist, abgesehen von der Refraktärität mancher Anfälle für die Standardmedikamente, in der Multimorbidität vieler Patienten und der sich daraus ergebenden Kontraindikationen begründet. Erschwerend kommt hinzu, dass sowohl die Inzidenz als auch die Sterblichkeit des SE ab dem 60. Lebensjahr sehr stark ansteigen (Hesdorffer, Logroscino et al. 1998; Coeytaux, Jallon et al. 2000). Dies ist insofern problematisch, dass bei der älteren Bevölkerung aufgrund von Polytherapien und eventueller Komorbiditäten Kontraindikationen besonders beachtet werden müssen. Wichtige Grundsätze in der Therapie des SE sind die Sicherung der Vitalparameter, die Behandlung der zugrunde liegenden Ursache und die Beendigung der epileptischen Aktivität. Dies sollte, wenn möglich, intensivmedizinisch überwacht und elektroenzephalografisch kontrolliert werden.

Benzodiazepine sind laut Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) Mittel der ersten Wahl im Status epilepticus (Treiman 1998; Alldredge, Gelb et al. 2001; Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2008).

Im generalisierten tonisch-klonischen SE gilt Lorazepam iv. als Mittel der ersten Wahl (Cock and Schapira 2002), da laut aktuellen Studien eine mögliche Überlegenheit von Lorazepam gegenüber Diazepam angenommen werden kann (Leppik, Derivan et al.

1983; Alldredge, Gelb et al. 2001; Prasad, Al-Roomi et al. 2005), die in der längeren intrazerebralen Halbwertszeit von Lorazepam begründet liegt (Treiman 1998), wodurch ein Wiederauftreten des SE weniger wahrscheinlich ist. Größere prospektive Studien müssen jedoch folgen, um zu einem signifikanten Ergebnis zu kommen. Die Dosis von Lorazepam wird mit bis zu 0,1 mg/kg KG berechnet, wobei die prähospital Gabe von Benzodiazepinen beachtet werden sollte.

Bei akutem Versagen der Benzodiazepintherapie wird im generalisierten tonisch-klonischen und im einfach- oder komplex-fokalen SE als Mittel der zweiten Wahl intravenös applizierbares Phenytoin mit einer Dosis von 18 mg/kg KG empfohlen. Alternativ können Valproat iv. (Limdi, Knowlton et al. 2007) und im Falle eines generalisierten tonisch-klonischen SE Phenobarbital iv. verabreicht werden. Valproat iv. ist nur als Medikament der dritten Stufe und unter strenger Indikationsstellung zur Behandlung des generalisierten tonisch-klonischen SE zugelassen, da es bisher keine ausreichende klinische Erfahrung mit diesem Medikament gibt.

Im Falle eines generalisierten non-convulsiven SE werden nur Benzodiazepine in unterschiedlichen Applikationsformen sowie intravenöses Valproat empfohlen, was die Möglichkeiten der Therapie weiter eingrenzt.

Für die Behandlung eines refraktären SE kommen weiterhin Medikamente im off-label-use zur Anwendung, für die es bisher noch keine prospektiven Studien gibt. Für diese Indikation gebräuchliche Medikamente sind Barbiturate, Midazolam oder Propofol (Prasad, Worrall et al. 2001; Claassen, Hirsch et al. 2002; Ulvi, Yoldas et al. 2002; Mirsattari, Sharpe et al. 2004; Rossetti, Reichhart et al. 2004). Eine weitere Option sind zum Beispiel inhalative Anästhetika wie Isofluran (Kofke, Young et al. 1989; Mirsattari, Sharpe et al. 2004), die Gabe von Ketamin (Sheth and Gidal 1998; Mewasingh, Sekhara et al. 2003) oder Lidocain (Walker and Slovis 1997).

Tabelle 1: Behandlungspfad zur Therapie des generalisierten tonisch-klonischen Status epilepticus

Erstmaßnahmen
<p>Atemwege freihalten und Atmung unterstützen</p> <p>Überwachung von Atmung, RR, Pulsoxymetrie, Temperatur und EKG</p> <p>O2-Insufflation (6l/Minute)</p> <p>Diagnose überprüfen</p> <p>iv.-Zugang</p> <p>Labor mit Elektrolyten, Glukosespiegel, Blutbild, Toxikologie-Screening und Medikamentenspiegeln der Antikonvulsiva</p> <p>Glukose- (50 ml iv.) und Thiamingabe (100 mg iv.)</p> <p>Monitoring auf der neurologischen Intensivstation, möglichst unter EEG-Überwachung</p>

Fortsetzung Tabelle 1: Behandlungspfad zur Therapie des generalisierten tonisch-klonischen Status epilepticus

Medikamentöse Therapie		
Zeit	Empfohlene Standarddosis	Empfohlene Alternative
Initial 1-5 Minuten	Lorazepam (0,1 mg/kg mit 2 mg/min)	Diazepam (10-20 mg für Erwachsene, 0,25-0,5 mg/kg für Kinder mit 5 mg/min) Clonazepam (0,035 mg/kg mit 0,5 mg/min)
Anhaltend > 20 Minuten	Phenytoin (15-20 mg/kg für Erwachsene mit 50 mg/min; 20 mg/kg für Kinder mit 1 mg/kg/min)	Fosphenytoin (15-20 mg/kg mit 100-150 mg/min) Valproat (20-30 mg/kg als, dann 2 mg/kg/h)
RSE > 40 Minuten	Phenobarbital (20 mg/kg mit 100 mg/min) unter Intensivmonitoring und Intubationsbereitschaft	Midazolam (0,15-2,0 mg/kg als Bolus, danach 0,1-0,4 mg/kg/h als Erhaltungsdosis nach EEG-Monitoring) Propofol (1-2 mg/kg als Bolus, dann 6-12 mg/kg/h als Erhaltungsdosis nach EEG-Monitoring)
>60 Minuten	Intubation und kontrollierte Beatmung Pentobarbital (12 mg/kg als Bolus; 5 mg/kg/h als Erhaltungsdosis nach EEG-Monitoring) Thiopental (100-250 mg als Bolus, dann weiter 50 mg Boli alle 2-3 min bis zur Anfallskontrolle, dann Infusionsrate von 3-5 mg/kg/h bis zum Burst-Suppression-Muster für 12-24h)	Midazolam (0,15-2,0 mg/kg als Bolus, danach 0,1-0,4 mg/kg/h als Erhaltungsdosis nach EEG-Monitoring) Propofol (1-2 mg/kg als Bolus, dann 6-12 mg/kg/h als Erhaltungsdosis nach EEG-Monitoring)

In wenigen Studien kamen bereits neuere Antikonvulsiva wie Topiramat (Bensalem and Fakhoury, 2003; Reuber et al., 2002; Towne et al., 2003) in oraler und Levetiracetam in oraler (Rossetti and Bromfield, 2005) und selten sogar intravenöser (Schulze-Bonhage et al., 2009) Applikationsform zum Einsatz.

1.2 Levetiracetam

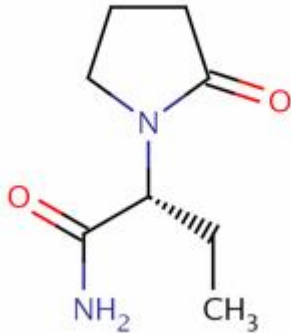


Abbildung 1: Chemische Formel von Levetiracetam

1.2.1 Pharmakokinetik

Das ideale orale Antikonvulsivum sollte die folgenden Eigenschaften haben: eine 100%ige Bioverfügbarkeit, schnelle Absorption und schnelles Erreichen eines Steady-State, eine lineare und zeitunabhängige Kinetik, um ein einfaches (Auf-)Dosieren zu ermöglichen, keine Plasma-Protein-Bindung oder Metabolisierung und dadurch keine Wechselwirkungen oder Folgetoxizitäten, sowie eine Halbwertszeit, die eine einmalige Tagesdosierung möglich macht (Browne 1998; Patsalos 1999).

Levetiracetam erfüllt fast alle dieser Kriterien. Die Bioverfügbarkeit beträgt über 95%, die Absorption erfolgt schnell und komplett und die Steady-State-Konzentration wird bereits innerhalb von 2 Tagen erreicht. Der Hauptmetabolisierungsweg verläuft nicht über das Cytochrom-P450-System, so dass bisher keine klinisch relevanten Interaktionen festgestellt wurden. So kommt es nur zu geringen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, was gerade bei älteren Patienten unter Polytherapie eine große Rolle spielt (Patsalos 2000; Patsalos 2004; Ramael, Daoust et al. 2006).

Weitere wichtige Eigenschaften sind die große therapeutische Breite und eine durch eine schnelle Aufsättigung und eine relativ lange Halbwertszeit von 6-8 Stunden gekennzeichnete, patientenfreundliche Pharmakokinetik (Patsalos 2000; Patsalos 2004).

Tabelle 2: Beurteilung des pharmakologischen Profils unterschiedlicher AED

Antikonvulsivum	Absorption	Dosierung	Kinetik	Metabolismus	Beeinflusst durch aAED	Beeinflusst aAED	Score
Levetiracetam	3	3	3	2	3	3	94 %
Vigabatrin	3	3	3	3	3	2	94 %
Gabapentin	3	1-2	2	3	3	3	86 %
Topiramamat	2	3	3	3	1	1	72 %
Lamotrigin	3	3	2	1	1	2	67 %
Valproat	3	3	2	1	2	1	67 %
Carbamazepin	3	3	2	1	1	1	61 %
Tiagabin	2	2	3	1	2	1	61 %
Phenytoin	3	3	1	1	1	1	56 %

3, ideal

2, zufriedenstellend

1, schlecht

Score, Prozentangabe der addierten Punkte am maximal erreichbaren Wert von 18 Punkten

aAED, anderes Antikonvulsivum

Übersicht adaptiert nach Patsalos (Patsalos 2000)

1.2.2 Orales Levetiracetam

Die oben genannten Eigenschaften von Levetiracetam (LEV) sind schon länger bekannt und bereits in vielen Studien überprüft worden (Cereghino, Biton et al. 2000; Shorvon, Lowenthal et al. 2000; Ben-Menachem 2003). Im Vergleich zu anderen Antikonvulsiva bietet es eine noch sicherere und komplikationslosere Möglichkeit zur Behandlung der Epilepsie.

Seit 2000 ist LEV in Deutschland zur oralen Behandlung fokaler und generalisierter Epilepsien für Patienten ab 16 Jahren auf dem Markt und hat sich bisher gut bewährt (Shorvon, Lowenthal et al. 2000; Berkovic, Knowlton et al. 2007; Brodie, Perucca et al. 2007; Noachtar, Andermann et al. 2008).

LEV wird in der oralen Kurz- (Cereghino, Biton et al. 2000) und Langzeittherapie (Bootsma, Ricker et al. 2007) auch von Kindern (Fountain, Conry et al. 2007, Perry, 2007) sehr gut vertragen.

Es haben sich Verträglichkeit und Effektivität dieses Medikamentes sowohl in Kombination mit anderen Antikonvulsiva als auch als Monotherapie bewährt (Ben-Menachem and Falter 2000; Ben-Menachem and Gilland 2003).

Zudem ist eine schnelle Aufsättigung möglich, weshalb bereits ab dem ersten Tag der oralen Therapie eine Wirkung zu verzeichnen ist (French and Arrigo 2005), was auch die Compliance der Patienten verbessert.

Die Nebenwirkungen unter oraler Therapie sind hauptsächlich psychovegetativer oder gastrointestinaler Natur. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Schwäche, Gleichgewichtsstörungen, Koordinationsstörungen, Kopfschmerz, Vergesslichkeit, Ängstlichkeit, Agitation oder Feindseligkeit, Schwindel, Verdrossenheit, Nervosität, Taubheit oder Brennen von Händen oder Füßen, Appetitsverlust, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation und Veränderungen der Hautfarbe.

LEV in oraler Applikationsform oder per nasogastraler Sonde hat sich inzwischen auch in vereinzelten Fällen zur Therapie des Status epilepticus bewährt.

Rupprecht et al. (Rupprecht, Franke et al. 2007) analysierten retrospektiv acht Patienten mit non-convulsivem SE, die LEV oral erhalten hatten. Bei allen Patienten konnte innerhalb von drei Tagen der Anfall beendet werden, wobei im Gegensatz zur

Vergleichsgruppe, die konventionelle iv.-Therapien erhalten hatten, keine schweren Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Patel et al. (Patel, Landan et al. 2006) beurteilten sechs Fälle von generalisierten, fokalen und non-convulsiven refraktären SE. Auch hier kam es zu einem Ansprechen auf die Therapie innerhalb von 12 bis 96 Stunden, ohne dass schwere Nebenwirkungen aufgetreten wären.

Falip et al. (Falip, Carreno et al. 2006) untersuchten ein Kollektiv von 30 Patienten; davon befanden sich sechs Patienten im SE und 20 Patienten litten unter Anfallsreihen, ohne im engeren Sinne die Kriterien eines SE zu erfüllen. Diese Patienten erhielten LEV als add-on-Therapie. Vier Patienten erhielten aufgrund bestehender Kontraindikationen für andere Antikonvulsiva wie Chemotherapie und Antikoagulation LEV als Monotherapie. Durch orales LEV konnten die Anfälle zu 80% (24 Fälle) beendet werden. In drei Fällen wurden Schläfrigkeit und Schwindel beobachtet, zwei Patienten starben aufgrund von Begleiterkrankungen bzw. Tumorprogression. Die LEV-Therapie bei den Patienten im SE war in vier von sechs Fällen erfolgreich, einer benötigte eine weitere Therapie mit Propofol, ein Patient starb einige Wochen später an den Folgen einer Lungenentzündung.

Bereits 2005 beobachteten Rossetti und Bromfield (Rossetti and Bromfield 2005) retrospektiv 13 Episoden von SE unter oraler LEV-Therapie. Bei vier Patienten war die Behandlung erfolgreich, vier Patienten sprachen nicht auf die Behandlung an. In den übrigen Fällen blieb unklar, welches Medikament als tatsächlich wirkendes zu werten war. Zwei Patienten verstarben, wobei einer zunächst auf die LEV-Therapie ansprach und später an Multiorganversagen starb. Ein weiterer verstarb im refraktären SE, ohne auf die antikonvulsive Therapie anzusprechen.

Von den insgesamt 57 in der Literatur beschriebenen Fällen handelte es sich in 33 Fällen um einen generalisierten, fokalen oder non-convulsiven SE. Die Behandlung mit oralem LEV war in 22 Fällen erfolgreich. Unerwünschte Wirkungen waren in einem Fall Schwindel und in zwei Fällen Schläfrigkeit. Drei Patienten verstarben während der antikonvulsiven Therapie an den Folgen von Begleiterkrankungen.

Tabelle 3: Studien zur Therapie des SE mit oralem LEV

Studie	Patientenkollektiv	Erfolg	Mittl. Tagesdosis	Nebenwirkungen
Rossetti 05	13	4	2.788 mg	Exitus letalis (2)
Falip 06	6	4	1.724 mg	Somnolenz (2), Exitus letalis (1)
Patel 06	6	6	2.083 mg	Keine
Rupprecht 07	8	8	-	Schwindel (1)

(Rossetti and Bromfield 2005; Falip, Carreno et al. 2006; Patel, Landan et al. 2006; Rupprecht, Franke et al. 2007)

1.2.3 Intravenöses Levetiracetam

Bei Patienten mit Schluckstörungen oder Einschränkung des Bewusstseins ist es gelegentlich nicht möglich die notwendige antikonvulsive Therapie oral zu verabreichen. Die Behandlungsmöglichkeiten sind hier jedoch aufgrund der kleinen Zahl an intravenös zur Verfügung stehenden Antikonvulsiva sehr begrenzt. Seit November 2006 steht intravenös zu verabreichendes Levetiracetam als Alternative zur oralen Applikationsform zur Verfügung, falls die orale Anwendung vorübergehend nicht möglich ist.

Die pharmakologischen Eigenschaften der beiden Applikationsarten stimmen in Verträglichkeit und Kinetik überein, sowohl was die verabreichte Menge als auch die Applikationsgeschwindigkeit betrifft (Ramael, De Smedt et al. 2006).

Die beschriebenen Nebenwirkungen, hauptsächlich Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit, werden insgesamt als milde oder mäßig eingestuft. Intravenöses LEV ist zudem auch lokal gut verträglich und neigt nicht zur Akkumulation (Ramael, Daoust et al. 2006; Baulac, Brodie et al. 2007).

Die erste Anwendung für intravenöses Levetiracetam im Status epilepticus wurde 2007 von Schulze-Bonhage et al. (Schulze-Bonhage, Hefft et al. 2009) beschrieben. In dieser Fallbeschreibung erhielt eine 29-jährige Patientin im komplex-partiellen Status epilepticus nach frustraner iv.-Gabe von Phenytoin und oraler Lorazepam-Gabe eine Infusion von 1.000 mg Levetiracetam über 15 Minuten. Unter Video-EEG-Überwachung verbesserten sich ihr mentaler Zustand und das EEG innerhalb von 35

Minuten. Acht Stunden später wurde eine zweite intravenöse Dosis verabreicht. Es wurden weder kognitive noch systemische Nebenwirkungen festgestellt.

Von den älteren Antikonvulsiva werden Valproat, Phenytoin und Phenobarbital zur intravenösen Applikation verwendet. LEV hat als neues Antikonvulsivum den Vorteil geringerer Nebenwirkungen und keine bekannten Interaktionen mit anderen Medikamenten. Zudem wirkt es, im Gegensatz zu z.B. Phenytoin, das generalisierte Epilepsien sogar noch verschlechtern kann, als „Breitband“-Antikonvulsivum bei fokalen und generalisierten Anfällen und hat sich bereits in der oralen Therapie bewährt (Grunewald 2005). Von den neueren Antikonvulsiva wurde Levetiracetam als erstes zur intravenösen Applikation zur Verfügung gestellt. In der in dieser Arbeit vorgestellten retrospektiven Studie wurden Daten zu den ersten Erfahrungen zur Anwendung von ivLEV zur Therapie des SE im Rahmen eines individuellen Heilversuchs erhoben, aus denen ersichtlich wird, inwiefern sich dieses Medikament zur intravenösen Gabe in der Therapie des SE bisher bewährt hat und welche Nebenwirkungen aufgetreten sind. Zum Zeitpunkt der Studie gab es außer einem Fallbericht keine veröffentlichten Daten über die Anwendung von intravenösem LEV im SE bei größeren Fallserien.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

In der im Folgenden beschriebenen retrospektiven Studie wurden mit Hilfe der elektronischen Datenbank des Universitätsklinikums Marburg alle Fälle mit den Diagnosen Status epilepticus oder epileptischer Anfall des Jahres 2006 und der ersten Hälfte des Jahres 2007 herausgesucht und alle zugehörigen Krankenakten gesichtet. Es wurden alle Akten und Arztbriefe nach Diagnosen und anderen Hinweisen auf einen stattgehabten Status epilepticus durchsucht und alle Fälle in die Studie eingeschlossen, die bei eindeutiger Aktenlage den Einschlusskriterien genügten.

Das gesichtete Material umfasste stets die gesamte Krankenakte. Darin enthalten waren immer die aktuellen und älteren Arztbriefe mit genauen Diagnosen, Aufnahmebefund und während des Aufenthaltes entstandenen Komplikationen sowie die Intensivstationskurven mit allen verabreichten Medikamenten samt Applikationsform und Dosierungen. Außerdem wurden die Befunde der bildgebenden Verfahren sowie die Laborbefunde zur Datenerhebung verwendet.

Einschlusskriterien für das Untersuchungsmaterial waren:

- Ein sicher stattgehabter SE
- Die intravenöse Injektion von LEV während des SE im Rahmen eines individuellen Heilversuchs

Der SE wurde definiert als ein fokaler oder generalisierter konvulsiver oder non-konvulsiver Anfall mit einer Dauer von mindestens 30 Minuten oder eine Serie von Anfällen über eine Dauer von 30 Minuten, während der der Patient sein Bewusstsein nicht wiedererlangt. Im Falle eines non-konvulsiven SE wurde die elektroenzephalografische Bestätigung vorausgesetzt.

Das Material wurde nach den folgenden demographischen und klinischen Kriterien ausgewertet:

- Alter und Geschlecht der Patienten, wobei beim Alter sowohl in Dekaden als auch aufgrund der höheren Letalität und des schlechteren Outcomes bei

Patienten über 60 Jahren (Logroschino 08; Towne 07) in Alter unter 60 Jahre und über 60 Jahre unterschieden wurde.

- Anfallssemiologie, wobei die Einteilung laut den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) vereinfacht zugrunde gelegt wurde. Somit wurde unterschieden in einen konvulsiven SE generalisierter tonisch-klonischer Anfälle, in einen konvulsiven SE fokal motorischer Anfälle und in einen SE non-konvulsiver Anfälle. Laut den aktuellen DGN-Leitlinien wird weiterhin ein sogenannter „subtle status epilepticus“ abgegrenzt, der vermutlich im fließenden Übergang zum non-konvulsiven SE steht und aufgrund erschöpfter Konvulsionen nur elektroenzephalografisch nachzuweisen ist. Er ist mit einer sehr schlechten Prognose vergesellschaftet. Diagnostische Kriterien für die Zuteilung eines bestimmten Anfalltyps waren klinisches Erscheinungsbild und elektroenzephalografischer Nachweis. Letzterer diente vor allem der Unterscheidung fokal oder primär generalisiert und dem Nachweis eines non-konvulsiven SE. Zudem wurde zwischen bereits bekannter generalisierter oder fokaler oder erstmals aufgetretener Epilepsie differenziert.
- Der Epilepsie zugrunde liegenden Ätiologie, wobei zwischen akuter oder chronischer bzw. unbekannter Ursache unterschieden wurde. Zur genaueren Zuordnung siehe auch Tabelle 4.

Tabelle 4: Mögliche Ätiologien

Akute Ursache	Chronische Ursache
Schlaganfall/ Blutung	Z.n. Schlaganfall/ intrazerebraler Blutung
Tumor	Sinusvenenthrombose mit Stauungsinfarkt
Bakteriämie	Chronische vaskuläre Veränderungen
Intoxikation, z.B. mit Theophyllin	Schädel-Hirn-Trauma
Enzephalitis	Gehirntumor/ zerebrale Metastase
Polytoxikomanie	Z.n. Tumoroperation
Entzug von Alkohol oder Drogen	Encephalitis disseminata
Status febrilis	
Elektrolytentgleisung	
Epilepsiechirurgischer Eingriff	
Unbekannte Ätiologie	

Zu Therapie und Outcome wurden folgende Daten erhoben:

- Therapiebeginn
- Dauer des SE
- Elektroenzephalografische Überwachung im SE
- Behandlung auf Intensivstation
- Notwendigkeit maschineller Beatmung und Dauer der Beatmung
- Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage nach SE
- Alle verabreichten Antikonvulsiva in der zeitlichen Reihenfolge der Applikation
- Das den SE durchbrechende Medikament, wobei als das durchbrechende Medikament das zuletzt hinzugefügte Medikament betrachtet wurde, wenn die vorherige Medikation keine Wirkung zeigte
- Das Auftreten von unerwünschten Wirkungen durch die verabreichten Antikonvulsiva:
 1. Lokale toxische Reaktion
 2. Übelkeit
 3. Leberwerterhöhung über das zweifache der Norm
 4. Pankreatitis mit Werten über dem zweifachen der Norm
 5. Zytopenie
 6. Laktatazidose
 7. Ammoniakserhöhung über das zweifache der Norm
 8. kognitive Veränderungen wie zum Beispiel Somnolenz oder Stimmungsveränderungen wie Aggressivität oder Depression
 und schwerwiegend unerwünschten Wirkungen:
 9. Herzrhythmusstörungen
 10. Respiratorische Insuffizienz
 11. Enzephalopathie
 12. Exitus letalis
 13. Defizit
 14. Myokardinfarkt
- Die orale antiepileptische Therapie bei Entlassung, eingeteilt in Einstellung auf ein, zwei oder drei Medikamente, sowie im Vergleich zur antiepileptischen Einstellung bei Aufnahme

Im Bezug auf Levetiracetam wurden die Patientenakten ausgewertet nach den Kriterien:

- Beginn der Therapie mit LEV
- Dosierung von Bolus und Erhaltungsdosis
- Grund für die Verwendung von LEV, wobei vor allem auf eventuell vorhandene Kontraindikationen für andere Antiepileptika geachtet wurde
- Orale Einstellung auf LEV und Dosierung vor Aufnahme und nach Entlassung
- Nebenwirkungen der LEV-Therapie mit der besonderen Aufmerksamkeit auf psychovegetative Symptomatik wie Somnolenz, Schwindel, Lethargie oder Stimmungsveränderungen sowie Laborveränderungen, lokale Verträglichkeit und andere Auffälligkeiten
- Auswirkungen durch die Gabe von LEV in Natriumchlorid oder Glukose auf den Natriumspiegel, wobei ein Referenzbereich von 136 bis 144 mmol/l vorausgesetzt wurde

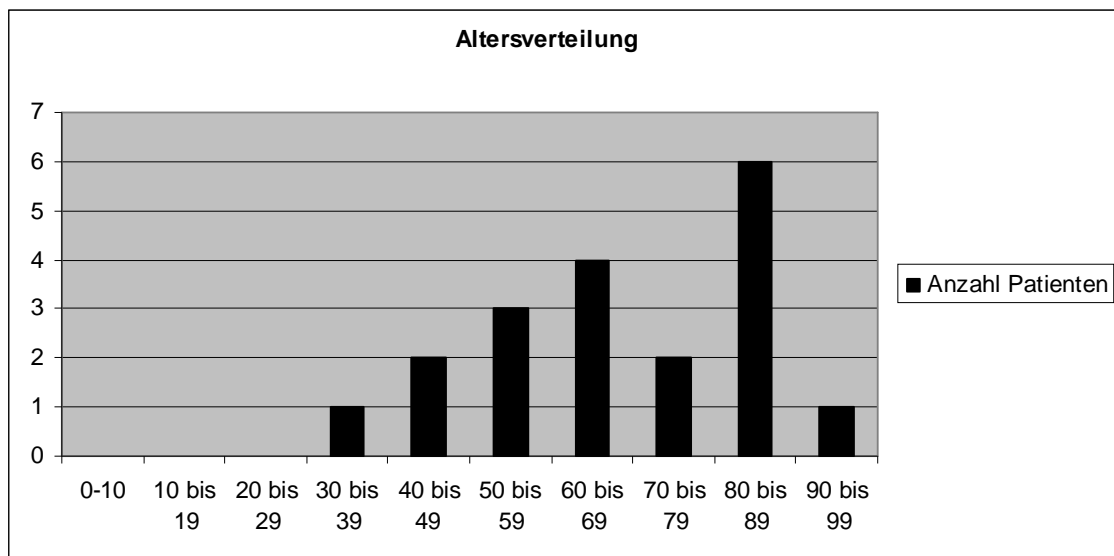
Besondere Aufmerksamkeit galt hierbei der Effektivität und den Nebenwirkungen dieses Medikamentes.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden über einen Zeitraum von 18 Monaten rund 250 Akten gesichtet. Die so retrospektiv ermittelte Zahl an Episoden eines Status epilepticus belief sich auf 84 Fälle. Darunter fanden sich bei 17 verschiedenen Patienten insgesamt 19 Episoden, die im SE mit intravenösem LEV behandelt wurden ($n = 19$). Die Geschlechterverteilung ergab vier Frauen und 13 Männer mit einer Altersverteilung von 35 bis 90 Jahren und einem mittleren Alter von 68,6 Jahren. 11 der Patienten waren älter als 60 Jahre, sechs Patienten waren jünger. Die Geschlechterverteilung nach der Einteilung in unterschiedliche Altersklassen ergab ein ausgeglichenes Verhältnis der Patienten unter 60 Jahren mit jeweils drei Männern und drei Frauen und eine Überzahl an Männern im Alter von über 60 Jahren mit einem Verhältnis Männer zu Frauen von neun (insgesamt 11 Fälle) zu zwei.

Abbildung 2: Altersverteilung



3.1.1 Semiologie

In allen 19 Fällen wurde ein fokaler SE diagnostiziert. In 12 Fällen handelte es sich dabei um einen komplex-partiellen SE mit motorischer Symptomatik, in drei Fällen konnte EEG-gestützt ein non-convulsiver SE und viermal ein sekundär generalisierter SE diagnostiziert werden.

Tabelle 5: Anzahl der Fälle nach Anfallstyp

Statusmuster	Anzahl der Episoden
Fokal-motorisch	12
Generalisiert	4
Non-convulsiv	3

3.1.2 Ätiologie

Bei acht Fällen (bzw. sechs Patienten) bestand bereits eine bekannte Epilepsie. Diese Patienten waren bis auf einen bereits alle mit einer antiepileptischen Therapie vorbehandelt, darunter in fünf Fällen mit oralem LEV.

Bei der der Epilepsie zugrunde liegenden Ätiologie handelte es sich meist um eine intrakranielle Raumforderung im Sinne eines Tumors oder einer alten Blutung, wobei in zwei Fällen dem SE ein akutes Ereignis im Sinne einer Elektrolytentgleisung bzw. einer akuten Blutung zugrunde lag. Bei drei Patienten war die Ursache der Epilepsie und des Status epilepticus unbekannt.

Bei den 11 Patienten ohne vorbestehende Diagnose konnte in neun Fällen die Ursache des SE gefunden werden. Hierbei handelte es sich am häufigsten um akute intrakranielle Blutungen oder Ischämien, einmal um eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie und zweimal einen intrakraniellen Tumor. Bei zwei Patienten konnte keine zugrunde liegende Ätiologie gefunden werden.

Tabelle 5: Anzahl der Fälle nach Ätiologie

Ätiologie	Häufigkeit
Frische Blutung	5
Alte Blutung	2
Zerebrale Ischämie	2
Tumor	2
Z.n. ZNS-Operation	1
Enzephalopathie	1
Elektrolytentgleisung	1
Unklare Ätiologie	5

3.2 Therapie

3.2.1 Medikation

In allen 19 Fällen wurde die Therapie mit einem Benzodiazepin begonnen. 15 mal handelte es sich hierbei um Lorazepam, zweimal um Midazolam bzw. Diazepam. Alle diese Fälle zeigten sich benzodiazepinrefraktär und es musste eine weitere Therapie erfolgen.

Daraufhin wurde einmal die Therapie um ein weiteres Benzodiazepin ergänzt und in sechs Fällen zur Therapieergänzung als zweites Medikament Valproat gewählt. Bei keinem von den auf diese Weise therapierten Patienten konnte der Anfall durchbrochen werden und es schloss sich eine weitere Therapie an. In den übrigen 12 Fällen (65%) wurde zur Anfallscouperung intravenöses LEV verwendet. Hierbei konnten nach Gabe des zweiten Medikamentes 10 Anfälle durchbrochen werden.

Medizinische Gründe für die Verwendung von LEV waren vor allem eine bekannte schwere Leberschädigung und die Vermeidung einer weiteren Leberbelastung oder Vermeiden von Wechselwirkungen mit der hepatisch metabolisierten Komedikation wie Marcumar, Antibiotika, Aciclovir oder Chemotherapeutika. In einem Fall war die Vermeidung einer eventuellen Verschlechterung einer phenytoininduzierten Arrhythmie der Grund für die Gabe von LEV (siehe Abbildung 5).

In insgesamt neun Fällen war es notwendig die Therapie um weitere Medikamente zu ergänzen. Jeweils einmal wurden zur Ergänzung Midazolam, Valproat oder Phenytoin verwendet. In sechs weiteren Fällen wurde als drittes Medikament intravenöses LEV verwendet. In sieben Fällen konnte der Anfall auf diese Weise durchbrochen werden.

In zwei Fällen musste die Therapie wiederum um Phenytoin und Phenobarbital bzw. intravenöses LEV erweitert werden, um auch hier ein erfolgreiches Sistieren zu erreichen.

Gründe für die Applikation waren diesmal neben der Schonung einer belasteten oder vorgeschädigten Leber in drei Fällen die positive Erfahrung mit diesem Medikament beim jeweiligen Patienten.

Tabelle 6: Übersicht der verabreichten Medikamente

Medikament	Als erstes Medikament	Als zweites Medikament	Als drittes Medikament	Als viertes Medikament
Lorazepam	15	1	0	0
Midazolam	2	0	1	0
Diazepam	2	0	0	0
Valproat	0	6	1	0
Levetiracetam	0	12	6	1
Phenytoin	0	0	1	1

Der SE konnte in allen 19 Fällen durchbrochen werden.

In 17 Fällen war ivLEV das zuletzt verabreichte Medikament. In zwei Fällen musste die Therapie um weitere Medikamente ergänzt werden. In einem Fall konnte der SE durch die Gabe von VPA, das wegen Leberinsuffizienz nicht früher gegeben worden war, schließlich durchbrochen werden. In einem weiteren Fall wurde nach Gabe von Phenytoin eine Narkose mit Phenobarbital notwendig.

3.2.2 ivLEV –Therapie

Die LEV-Therapie wurde bei allen Patienten gleich durchgeführt. Initial wurde ein Bolus zwischen 500 und 1.500 mg LEV, bzw. einer durchschnittlichen Dosis von 1.000 mg (19.000 mg auf 19 Episoden) LEV entweder in physiologischer Kochsalz- oder Glukoselösung gelöst und intravenös appliziert. Im Anschluss erfolgte eine

Erhaltungstherapie mit einer durchschnittlichen Tagesmenge von 2.316 mg (44.000 mg auf 19 Episoden) LEV, wobei sich die einzelnen Erhaltungsdosen im Bereich von 1.000 bis 7.000 mg bewegten.

3.2.3 Gründe für die Verwendung von LEV

Der im Vordergrund stehende Grund für die Verwendung von ivLEV im SE ist ein refraktärer SE bei Versagen der vorherigen Therapie in Kombination mit Kontraindikationen für weitere indizierte Antikonvulsiva. Ein benzodiazepinrefraktärer SE lag in allen 19 Fällen vor. In 14 Fällen (70%) kamen zusätzliche Umstände hinzu, die die Gabe anderer Antikonvulsiva oder deren weitere Dosissteigerung limitierten. Diese waren zum Beispiel Leberschäden und Medikamenteninteraktionen als Kontraindikationen für Valproat und Herzrhythmusstörungen als Kontraindikation für Phenytoin.

In acht Fällen lag bereits eine erhöhte Belastung der Leber mit Medikamenten wie Cumarinen, Antibiotika oder Zytostatika vor, in fünf Fällen ging es darum eine weitere Schädigung der Leber bei Leberinsuffizienz bzw. Leberzirrhose zu vermeiden. Im Fall eines weiteren Patienten wollte man die Verschlimmerung einer phenytoininduzierten Arrhythmie vermeiden. In drei Fällen wurde ivLEV als antiepileptische Therapie gewählt, weil sie sich bei den Patienten bereits früher als effektiv erwiesen hatte.

Tabelle 7: Gründe für die Verwendung von ivLEV im SE

Grund für die Verwendung von LEV	Häufigkeit
Marcumartherapie	4
Chemotherapie	2
Andere Medikamente	2
Leberschädigung	5
Phenytoininduzierte Arrhythmie	1
Erfahrung mit dem Medikament	3
Retrospektiv unklar	2

3.3 Unerwünschte Wirkungen

Psychovegetative Nebenwirkungen, mit besonderem Augenmerk auf Somnolenz, Persönlichkeitsveränderungen und Stimmungsschwankungen, die im Zusammenhang mit der Gabe von LEV zu beobachten waren, konnten bei vier Patienten (21%) beobachtet werden.

Blutbildveränderungen traten in zwei Fällen auf, bei denen eine Zytopenie zu beobachten war. Eine Erhöhung der Leber- oder Pankreasenzyme war bei keinem der Patienten zu verzeichnen.

In keinem der Fälle kam es zu signifikanten Änderungen des Natriumspiegels im Blut, wobei das Medikament nur in einem Fall in Glukoselösung und in den übrigen Fällen in physiologischer Kochsalzlösung gelöst wurde. Im Durchschnitt kam es bei 15 Patienten zu einer Erhöhung des Natriumspiegels um 2,93 mmol/l, darunter kam es in drei Fällen zu einer Erhöhung des Natriums um mehr als 6 mmol/l, jedoch in keinem Fall über die Normgrenze von 144 mmol/l hinaus. In fünf Fällen bestand vor der antiepileptischen Therapie eine milde Hyponatriämie, die bei vier Patienten auch hinterher bestand und bei einem Patienten ausgeglichen wurde.

Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen, die sich auf die Wirkung von LEV zurückführen ließen, traten in keinem der Fälle auf. Insgesamt waren bei fünf Patienten schwerwiegende Komplikationen zu verzeichnen, die entweder mit der Grunderkrankung in Zusammenhang gebracht werden konnten oder als Komplikationen des durchgemachten Status epilepticus anzusehen waren. Drei Patienten waren für insgesamt 47 Tage (durchschnittlich 15,7 Tage) beatmungspflichtig. Zwei Patienten (10%) verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach dem stattgehabten Ereignis an den Folgen ihrer zugrunde liegenden Erkrankung. Die Todesursachen waren bei einem Patienten eine schwere hämato-onkologische Grunderkrankung mit zerebraler Metastasierung bei schlechtem Allgemeinzustand, bei einem weiteren Patienten ein hepatorenales Syndrom.

Tabelle 8: Unerwünschte und schwerwiegend unerwünschte Wirkungen

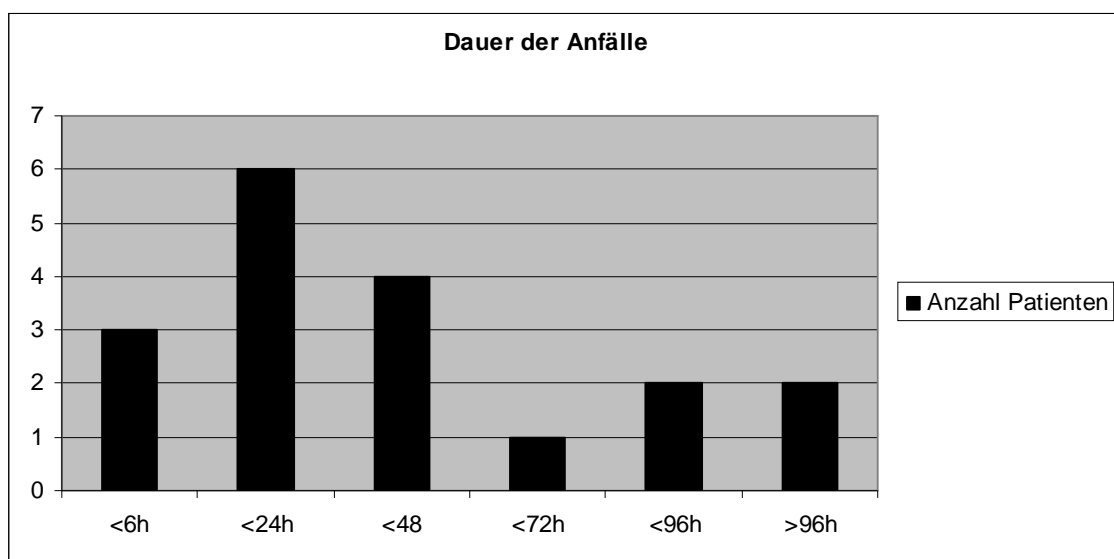
Eingetretenes Ereignis	Anzahl der Patienten
Schläfrigkeit	3
Aggressivität	1
Zytopenie	2
Resp. Insuffizienz	3
Exitus letalis	2

3.4 Outcome

In keinem der Fälle sistierte der Anfall prähospital oder in der Klinik von selbst, alle Anfälle konnten aber in der Klinik mittels medikamentöser Therapie durchbrochen werden.

In 18 von 19 Episoden (95%) wurde der SE durch ein EEG bestätigt, ebenso wurden 18 von 19 Patienten auf der Intensivstation betreut.

In 18 der 19 Episoden konnte die ungefähre Dauer des SE sowie die Dauer bis zum Einsetzen der Medikation ermittelt werden. Die durchschnittliche Dauer der SE betrug 49 Stunden, wobei neun Status weniger als einen Tag und acht länger als einen Tag andauerten.

Abbildung 3: Dauer der Anfälle

In 12 (63%) von 19 Fällen wurde die intravenöse LEV-Therapie bereits am ersten Tag, in 4 Fällen (21%) am zweiten, zweimal (11%) am dritten und einmal (5%) am fünften Tag begonnen.

Von den 12 Patienten, bei denen der Beginn der ivLEV-Therapie bereits am ersten Tag erfolgte, hatten neun Patienten einen Anfall kürzer als 24 Stunden, ein weiterer Anfall konnte innerhalb von 48 Stunden durchbrochen werden. In zwei Fällen dauerte er an und konnte bei einem Patienten erst durch die Gabe weiterer Medikamente sowie Narkoseeinleitung durchbrochen werden. Von den vier Patienten mit Beginn der Therapie am zweiten Tag sistierten drei noch am selben Tag und einer am folgenden. Bei den beiden Patienten, bei denen die intravenöse Applikation zu einem noch späteren Zeitpunkt erfolgte, konnte der Anfall am nächsten Tag durchbrochen werden.

Insgesamt konnte der Anfall bei 89% der Patienten innerhalb von 24 Stunden nach der ivLEV-Gabe durchbrochen werden. Bei einem Patienten waren die Angaben des Zeitpunktes der Durchbrechung des SE nicht eindeutig, der Erfolg aber laut den behandelnden Ärzten ursächlich und zeitlich mit der Applikation intravenösen LEVs in Verbindung zu bringen.

In 18 von 19 Fällen wurden die Patienten nach Besserung ihres Zustandes auf orales LEV zur antikonvulsiven Therapie eingestellt. Die mittlere Dosis betrug in diesem Fall 2.194 mg LEV oral. Dies entsprach in neun Fällen exakt der vorher intravenös applizierten Erhaltungsdosis, in fünf Fällen wurde die Dosis um durchschnittlich 1.000 mg erhöht und viermal um durchschnittlich 2.000 mg erniedrigt.

11 Patienten wurden nach Entlassung erstmals auf ein orales Antikonvulsivum eingestellt, wobei es sich in allen Fällen um orales Levetiracetam handelte. Von den sieben antiepileptisch vorbehandelten Fällen wurden ebenfalls alle auf orales LEV eingestellt, zudem wurde bei allen die Therapie um mindestens ein Medikament erweitert oder die Dosierung erhöht. Ein Patient, der nicht antiepileptisch vorbehandelt worden ist, verstarb auf Intensivstation ohne je oral umgestellt worden zu sein.

Insgesamt standen fünf Fälle bereits unter oraler LEV-Therapie. In diesem Fall wurde die Dosis bei Entlassung in Bezug auf die vor Aufnahme eingenommene Dosis ebenfalls erhöht.

3.5 Übersicht der Ergebnisse

Tabelle 9

Patient	Geschl.	Alter	Ätiologie	Semio- logie	Bek. Epil.	EEG	Intensiv- station	UW	Therapie
1)	M	81	Unklar	GM	Ja	Ja	Ja	Aggr.	MDZ; VPA; LEV
2)	M	55	SAE	FM	-	Ja	Ja	Resp. Insuff.	LZP; LEV; MDZ; PHT; PB
3)	W	85	Ischämie	FM	-	Ja	Ja	-	LZP; LEV
4)	M	72	Ischämie	GM	-	Ja	Ja	-	LZP; LEV
5)	M	90	Blutung	NK	-	Ja	Ja	-	LZP; LEV
6)	M	66	Blutung	FM	-	Ja	Ja	-	LZP; LEV
7)	M	83	Blutung	FM	-	Ja	Ja	Resp. Insuff. Tod	MDZ; LEV
8)	M	58	Blutung	FM	Ja	Ja	Ja	Tod	DZP; LZP; LEV
9)	M	81	Unklar	FM	Ja	Ja	Ja	Somno.	LZP; LEV
10)	W	35	Unklar	FM	-	Ja	Ja	-	LZP; LEV
11)	M	81	Unklar	GM	-	Ja	-	Somno.	LZP; VPA; LEV
12)	M	72	Tumor	FM	-	Ja	Ja	-	LZP; VPA; LEV
13 a)	M	69	ZNS-OP	FM	Ja	Ja	Ja	-	LZP; VPA; LEV
13 b)	M	69	Alte Blutung	FM	Ja	Ja	Ja	Resp. Insuff. BB	LZP; VPA; PHT; LEV
13 c)	M	69	Alte Blutung	FM	Ja	Ja	Ja	BB	LZP; VPA; LEV
14)	M	49	Metabol.	FM	Ja	Ja	Ja	-	LZP; LEV; VPA
15)	M	59	Tumor	NK	-	Ja	Ja	-	LZP; LEV
16)	W	49	Blutung	NK	-	Ja	Ja	-	LZP; LEV
17)	W	81	Unklar	GM	Ja	-	-	Somno.	DZP; LEV

Patient	Beginn ivLEV (Tag)	Dauer d. SE (Std.)	Bolus	ED	oLEV b. Aufnahme	oLEV b. Entlassg.	Grund für ivLEV
1)	3.	<96	1000	3000	Ja	4500	Erhöhung Vormed.
2)	1.	<144	1000	2000	-	2000	Leberinsuff.
3)	1.	<12	1000	1000	-	2000	Marcumar
4)	1.	<6	500	1500	-	1500	Marcumar
5)	2.	<48	1000	2000	-	2000	Aciclovir iv
6)	1.	<6	1000	2000	-	2000	Unklar
7)	1.	-	1000	1000	-	-	Leberzirrh.
8)	1.	<24	500	1500	Ja	1500	Chemo
9)	1.	<48	1000	3000	-	3000	Unklar
10)	2.	-	500	7000	-	1500	Chemo
11)	3.	<96	1000	3000	-	2000	Marcumar
12)	2.	<72	1000	3000	-	2500	Marcumar
13 a)	2.	<48	1000	2000	-	2250	Leberinsuff.
13 b)	5.	<144	1500	3000	Ja	3000	Erfahrung
13 c)	1.	<4	1500	1500	Ja	3250	Erfahrung
14)	1.	<24	1500	1500	Ja	1500	Leberinsuff.
15)	1.	<24	1000	1500	-	2000	Arrhythmie
16)	1.	<24	1000	2000	-	2000	Antibiotika
17)	1.	<12	1000	2500	-	1500	Leberinsuff.

Aggr., Aggressionen, b. Entlassg., bei Entlassung, BB, Blutbildveränderungen, bek. Epil., bekannte Epilepsie, Chemo, Chemotherapie, Geschl., Geschlecht, Leberinsuff., Leberinsuffizienz, Leberzirrh., Leberzirrhose, metabol., metabolisch, oLEV, orales LEV, resp. Insuff., respiratorische Insuffizienz, Somno., Somnolenz, Std., Stunden, Vormed. Vormedikation

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse einer retrospektiven Erhebung zur Verwendung intravenösen LEVs im Status epilepticus dargestellt.

Die Ergebnisse dieser Studie konnten die Vermutung untermauern, dass intravenöses LEV eine wirkungsvolle und neben- und wechselwirkungsarme Möglichkeit zur Behandlung des SE ist.

4.1 Diskussion der Methode

Problematisch an Studien mit retrospektivem Studiendesign ist stets der Mangel an Randomisierung. Des Weiteren ist die Dokumentation oft lückenhaft, vor allem jedoch in Notfallsituationen, wie zum Beispiel im SE.

Weiterhin limitierend an dieser Studie sind zum einen die kleine Größe des Patientenkollektivs, welche nur begrenzt Rückschlüsse und die Interpretation von Zusammenhängen zulässt, sowie zum anderen die Kürze des Follow-up von 30 Tagen bezüglich der Daten zum Outcome.

4.2 Eigene Ergebnisse im Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien

4.2.1 Patientenkollektiv

Trotz des kleinen Patientenkollektivs von 17 Patienten stimmen die ermittelten Durchschnittswerte zur Epidemiologie mit denen größerer Studien in den wichtigsten Punkten relativ gut überein, sodass eine gute Basis für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse vorliegt. Die Studie von Knake et al. (Knake, Rosenow et al. 2001) eignet sich zum Vergleich des Patientenkollektivs mit dem der vorliegenden Studie besonders gut, da hier die gleiche Population als Grundlage zur Datenanalyse herangezogen wurde und diese zudem die bisher einzige Studie zur Inzidenz des SE in Deutschland ist.

Trotz einer überdurchschnittlichen Mehrheit an Männern (79%) in der vorliegenden Studie ist das Geschlechterverhältnis in der Gruppe der unter 60-jährigen durchaus ausgeglichen und übersteigt erst in der Gruppe der über 60-jährigen Patienten das Verhältnis zugunsten der Männer. Bei einem insgesamt ausgeglichenem

Geschlechterverhältnis des Patientenkollektivs bei Knake et al. findet sich in der Gruppe der über 60-jährigen ebenfalls eine höhere Inzidenz für Männer. In anderen zum Vergleich herangezogenen Studien ist ebenfalls eine höhere Inzidenz für Männer beobachtet worden (Hesdorffer, Logroscino et al. 1998; Coeytaux, Jallon et al. 2000). Ein erhöhtes Risiko (Hauser 1990) sowie eine erhöhte Inzidenz für SE wurde in amerikanischen wie europäischen Studien ebenfalls für Patienten über 60 Jahre festgestellt (DeLorenzo, Pellock et al. 1995; Hesdorffer, Logroscino et al. 1998; Coeytaux, Jallon et al. 2000; Knake, Rosenow et al. 2001) und passt ebenfalls zum hier vorliegenden Studienkollektiv mit einem Altersdurchschnitt von ca. 69 Jahren, von dem 70% in die Gruppe der über 60-jährigen fallen; bei Knake et al. mit einem Altersdurchschnitt von 65 Jahren sind es sogar rund 80%.

4.2.1.1 Semiologie

Auch die Verteilung der Anfallstypen ist typisch für das Risikoprofil der Patienten mit SE (Hauser 1990) und so lag sowohl in der vorliegenden Studie wie auch bei Knake et al. (Knake, Rosenow et al. 2001) bei 2/3 der Patienten ein partieller konvulsiver SE ohne sekundäre Generalisierung vor.

Tabelle 10: Vergleich der Anfallstypen

Statustyp	Knake et al. 2001	Eigene Ergebnisse
Partiell	57 %	63 %
Sekundär generalisiert	19 %	21 %
Primär generalisiert	14 %	-
Non-konvulsiv/ Absence-Status	6 %	16 %
Unklar	4%	-

(Knake et al., 2001)

Auch andere Studien gaben den partiellen SE als den am häufigsten aufgetretenen SE an (DeLorenzo, Pellock et al. 1995; Hesdorffer, Logroscino et al. 1998; Coeytaux, Jallon et al. 2000).

Ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten eines SE ist eine bereits diagnostizierte Epilepsie (Fountain 2000). Dies war in der vorliegenden Studie zu 42% der Fall; in anderen europäischen Studien wurden vergleichbare Werte von 42,4% bzw. 50% angegeben (Coeytaux, Jallon et al. 2000; Knake, Rosenow et al. 2001).

4.2.1.2 Ätiologie

Bezüglich der Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Ätiologien nach einer Einteilung von Hauser (Hauser 1990) in vorbestehend strukturell, mit einem Bestehen der Ursache von mehr als sieben Tagen vor Eintritt des Ereignisses, in akut symptomatisch und in SE unklarer Ursache, kamen die Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Während bei Hesdorffer et al. (Hesdorffer, Logroscino et al. 1998) und Coeytaux et al. (Coeytaux, Jallon et al. 2000) akut symptomatische Ursachen im Vordergrund standen, überwogen bei Knake et al. (Knake, Rosenow et al. 2001) sowie in der vorliegenden Studie die vorbestehenden strukturellen Läsionen. Insgesamt statistisch führend waren mit 74% in der vorliegenden sowie in der oben erwähnten Studie die vorbestehenden oder akuten Hirnschädigungen vor allem im Sinne eines ischämischen bzw. hämorrhagischen Infarktes oder eines Tumors.

Auch die Mortalitätsrate von 10,5% war vergleichbar mit der anderer Studien, in welchen sie zwischen 7,6% (Coeytaux, Jallon et al. 2000) und 9,3% (Knake, Rosenow et al. 2001) lag.

4.2.2 Therapie und Outcome

Daten dieser Arbeit bildeten die Grundlage für die erste 2008 veröffentlichte größere Fallserie zu diesem Thema (Knake et al., 2008).

Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Rahmen später veröffentlichter Studien im Wesentlichen bestätigt.

Vergleichbar sind vor allem die erst kürzlich von Möddel et al. (Moddel, Bunten et al. 2009) und Berning et al. (Berning, Boesebeck et al. 2009) veröffentlichten Studien mit Patientenkollektiven von 36 bzw. 32 Personen, die ebenfalls retrospektiv die Effektivität und die unerwünschten Wirkungen von ivLEV an Patienten im SE untersuchten. Die Indikation für die Applikation intravenösen LEVs in fast allen Fällen der Studien war die Refraktärität des SE auf mindestens ein Antikonvulsivum, meist ein Benzodiazepin. In keiner der Studien traten schwere Nebenwirkungen auf, die mit LEV in Zusammenhang gebracht werden konnten. Die Erfolgsraten der Studien sind ebenfalls vergleichbar und umso besser je kleiner das Studienkollektiv war. Vermutlich ist die Mortalität in der vorliegenden Studie auch aufgrund der Tatsache etwas niedriger, dass hier intravenöses LEV beim selben Patienten bei drei verschiedenen SE

angewendet wurde. Hinzu kommt, dass bei Möddel et al. mehrere SE mit sogenannten PLEDs (periodisch lateralisierte epileptiforme Entladungen) in die Studie mit eingeschlossen wurden, die, wenn man enge Kriterien anwendet, nicht zu den SE-Mustern gezählt werden (Treiman et al., 1990) und für eine Hirnschädigung mit sehr schlechter Prognose sprechen. Dies kann die leicht niedrigere Erfolgsrate in dieser Studie erklären. Wären diese Fälle ausgeschlossen, läge die Erfolgsrate bei Möddel et al. bei 79%. Die im Durchschnitt verabreichten Dosen von ivLEV sind in den vergleichenden Studien um einiges höher als in der vorliegenden. Die Höhe der Dosis macht aber vermutlich keinen Unterschied in der Effektivität aus, was in der Studie von Möddel et al., die vergleichend Patienten analysierte, die zwischen 500 und 1.000 mg bzw. 1.500 und 2.000 mg ivLEV erhalten hatten, gezeigt werden konnte (Moddel, Bunten et al. 2009). Ebenfalls zu erwähnen ist, dass in allen Studien sowohl fokale und generalisierte konvulsive als auch non-konvulsive SE erfolgreich mit ivLEV behandelt wurden. Die ermittelten Werte für die Mortalität lagen im mittleren bzw. unteren Normbereich für die Mortalität des SE (Logroscino, Hesdorffer et al. 2001; Claassen, Lokin et al. 2002; Hesdorffer, Benn et al. 2009). Ein Problem bei der Vergleichbarkeit, das gleichzeitig die niedrigere Mortalitätsrate bei Berning et al. erklären könnte, waren teilweise unterschiedliche Definitionen von SE. So legten Berning et al. eine modernere Definition des SE zugrunde und schlossen Patienten bereits ab einem Anfallszeitraum von fünf Minuten in die Studie mit ein (Lowenstein, Bleck et al. 1999).

Auch der erste veröffentlichte Fallbericht von Schulze-Bonhage et al. (Schulze-Bonhage, Hefft et al. 2009), wie auch der folgende von Abend et al. (Abend, Florance et al. 2009) über die intravenöse LEV-Gabe im komplex-partiellen SE unter Video-EEG-Überwachung verliefen erfolgreich und es konnten keine systemischen oder kognitiven Nebenwirkungen festgestellt werden.

Inzwischen wurde sogar mehrfach die erfolgreiche intravenöse Gabe von LEV im SE bei Kindern beschrieben, ohne dass unerwünschte Wirkungen aufgetreten wären (Abend, Monk et al. 2009; Cilio, Bianchi et al. 2009).

Angesichts der kleinen Patientenkollektive, dem retrospektiven Design sowie der Kürze des Follow-up aller Studien können jedoch nur begrenzt Aussagen über Effektivität und Nebenwirkungsprofil gemacht werden.

Trotz der geringen Vergleichbarkeit aufgrund des prospektiven Studiendesigns und des differierenden Untersuchungsziels der Studie von Uges et al. (Uges, van Huizen et al. 2009) kamen diese Autoren doch zu erstaunlich ähnlichen Ergebnissen. Auch hier

wurden im SE therapeutisch zunächst Benzodiazepine und daraufhin allen eingeschlossenen Patienten 2.500 mg ivLEV in fünf Minuten gegeben. Ziel der Studie war es zum einen die Sicherheit von ivLEV zu prüfen und zum anderen die Verteilungsphasen von ivLEV im Blut kranker Patienten darzustellen. Auch hier stimmten sowohl die Voraussetzungen in wichtigen Aspekten, wie zum Beispiel der Verteilung der Semiologien, als auch die Ergebnisse, wie zum Beispiel das geringe Auftreten von Nebenwirkungen und die hohe Effektivität von LEV, weitgehend überein. Die Mortalität von 0% in dieser Studie ist vor allem mit der kurzen Follow-up-Zeit von 24 Stunden zu erklären. Eingeschränkte Vergleichbarkeit zur vorliegenden Studie besteht dennoch, abgesehen vom prospektiven Studiendesign und einem um rund 10 Jahre jüngeren Patientenkollektiv, wiederum aufgrund der Definition des SE bereits ab fünf Minuten sowie in der, außer im Falle des non-convulsiven SE, rein klinischen Diagnostik der Status.

Tabelle 11: Vergleich der aktuellsten Studien zur ivLEV-Therapie im SE

	Kollektiv	Alter	FM	GM	Non-konv.	NW	Erfolg	Komedikation	Dosis	EEG	Mort.
Schulze-Bonhage et al., 07	1	29	1	0	0	Keine	100%	LZP, PHT	1.000 mg	V-EEG	0
Eigene Ergebnisse	19	68,6	12 (63%)	4 (21%)	3 (16%)	Somnolenz (3), Aggressivität	89%	Benzo (20) VPA (7) PHT (2) PB (1)	1.000 mg (B), 2.316 mg (E)	EEG (95%)	10,5%
Abend et al., 2009	1	23	1	0	0	Keine	100%	LZP, PHT	1.840 mg	V-EEG	0
Uges et al., 2009	11	60	5 (45%)	5 (45%)	1 (9%)	Flush (1), Verwirrtheit (5)	91%	Benzo (11) PHT (6) VPA (3)	2.500 mg	EEG (9%)	0
Möddel et al., 2009	36	70,5	7 (19%)	17 (47%)	12 (33%)	Übelkeit/ Erbrechen (2)	69%	Benzo (33), VPA (20), PHT (14), TPM (9), PRP (11), Barb. (5), And. (11)	3.000 mg	EEG (92%)	17%
Berning et al., 2009	32	71	20 (62%)	5 (16%)	7 (22%)	Übelkeit/ Erbrechen(1), erhöhte Leberw. (1)	78%	Benzo (30) VPA (2) PHT (3) PRP (2)	2.000 mg (B), 3.500 mg (E)	EEG (100%)	6%

And., andere Antikonvulsiva, B, Bolus, Barb., Barbiturate, Benzo, Benzodiazepine, E, Erhaltungsdosis, Leberw., Leberwerte, Non-konv., Non-konvulsiv, NW, Nebenwirkungen, die auf die Gabe von LEV zurückzuführen sind, PB, Phenobarbital, PHT, Phenytoin, TPM, Topiramate, V-EEG, Video-EEG, VPA, Valproat

4.3 Das Nebenwirkungsprofil von Medikamenten zur Therapie des SE

Die Nebenwirkungen der gängigen Antikonvulsiva und anderer Medikamente zur Behandlung des Status epilepticus sind vielfältig.

Benzodiazepine als Medikamente der ersten Wahl im SE haben einen sedierenden und bewusstseinstrübenden Effekt und wirken in höherer Dosierung atemdepressiv, was für die Anwendung bei lungenkranken Patienten zur relativen Kontraindikation wird. Weitere unerwünschte Wirkungen bei längerer Gabe sind Toleranzentwicklung und Hypotonie (Morrison, Gibbons et al. 2006; Hayashi, Osawa et al. 2007; Papavasiliou, Kotsalis et al. 2009).

Unter den Benzodiazepinen wird als wichtiges Medikament zur Therapie des refraktären SE bei Kindern und Erwachsenen in der Literatur häufig Midazolam beschrieben, das als wirksam und relativ nebenwirkungsarm gilt (Koul, Raj Aithala et al. 1997; Singhi, Murthy et al. 2002; Morrison, Gibbons et al. 2006; Papavasiliou, Kotsalis et al. 2009). Es ist durch eine relativ kurze Halbwertszeit ausgezeichnet, was die Sedierung verkürzt und die Gefahr der Akkumulation verringert. Dennoch kann es bei längerem Gebrauch akkumulieren, was die Halbwertszeit verlängert und zu Tachyphylaxie führen kann. Begrenzungen für seine Anwendung finden sich vor allem bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen und bei Komedikation mit Medikamenten, die die Metabolisierung von Midazolam in der Leber beeinflussen könnten (Naritoku and Sinha 2000). Ein weiteres Problem bei seiner Anwendung ist das häufige Wiederkehren der Anfälle in bis zu 57% (Singhi, Murthy et al. 2002).

Wichtige Vorteile von Phenytoin sind vor allem der langanhaltende Effekt und die fehlende atemdepressive Wirkung. Die Anwendung dieses Medikaments basiert zudem ebenfalls auf einiger klinischer Erfahrung (Wilder 1983; Shorvon 1994; Gilad, Izkovitz et al. 2008). Leider sind diese Vorteile aber auch mit schwerwiegenderen Nebenwirkungen verbunden. So kann PHT, vor allem paravenös injiziert, ernsthafte Hautverletzungen oder Abszendierung verursachen und es kann sogar bei korrekter intravenöser Injektion zu einer Phlebitis kommen (Kilarski, Buchanan et al. 1984; Rao, Feldman et al. 1988; Ramsay 1989). Die Maximalform der Gewebsverletzung, die bis zur Amputation einer Extremität und sogar bis zum Tode führen kann, ist das

sogenannte „purple-glove syndrome“, das bei Applikation über einen peripheren Zugang in bis zu 5,9% der Fälle auftritt (O'Brien, Cascino et al. 1998; Burneo and Barkley 2002).

Ein neuerer Stoff, der aufgrund eines niedrigeren pH-Wertes weniger Schäden im umliegenden Gewebe anrichten kann, ist Fosphenytoin, das aber ansonsten ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie Phenytoin aufweist (Jamerson, Dukes et al. 1994; Kai, Tapani et al. 2009).

Weitere wichtige und zum Teil nicht seltene Nebenwirkungen sind zum Beispiel Hypotonie und das Auftreten bzw. die Verschlimmerung von Herzrhythmusstörungen (Ramsay 1989). Vereinzelt wurden jedoch auch Atemdepression sowie tödliche Zwischenfälle beschrieben (Ramsay 1989; Agarwal, Kumar et al. 2007).

Die ultima ratio zur Beendigung eines refraktären SE ist nicht selten eine Narkose mit Barbituraten, Propofol oder inhalativen Anästhetika. Die bisherige Erfahrung mit Phenobarbital ist groß, aber auch die Effektivität und Sicherheit von Thiopental und Pentobarbital wurden untersucht (Partinen, Kovanen et al. 1981; Parviainen, Uusaro et al. 2002).

Hämodynamische Effekte wie Hypotonie, Atemdepression und kardiale Arrhythmien (Crawford, Mitchell et al. 1988) sind auch hier nicht selten und für Thiopental und dessen Hauptmetabolit Pentobarbital sind zusätzlich die Neigung zur Akkumulation sowie Immunsuppression beschrieben (Forbes and Gamsu 1979; Kress and Segmuller 1987; Nadal, Nicolas et al. 1995; Cordato, Mather et al. 1999; Parviainen, Uusaro et al. 2002).

Die Anwendung von Propofol ist weniger durch die eher milder ausgeprägten kardiovaskulären Nebenwirkungen (Brown and Levin 1998; Prasad, Worrall et al. 2001; Rossetti, Reichhart et al. 2004; Parviainen, Uusaro et al. 2006), als vielmehr durch das seltenere, bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen auftretende, sogenannte „Propofol-Infusions-Syndrom“, das sich in Herzversagen, Rhabdomyolyse, metabolischer Azidose und Nierenversagen mit teilweise tödlichem Ausgang äußern kann (Niermeijer, Uiterwaal et al. 2003; van Gestel, Blusse van Oud-Alblas et al. 2005; Iyer, Hoel et al. 2009), begrenzt.

Inhalative Anästhetika sind sehr effektiv, ziehen aber häufiger Probleme wie behandlungsbedürftige Hypotonien und wiederkehrende Anfälle nach sich.

Als weiteres wichtiges und inzwischen etabliertes Medikament zur Behandlung des benzodiazepinrefraktären SE ist Valproat zu nennen. Die Sicherheit und Verträglichkeit der schnellen intravenösen Applikation auch hoher Dosen wurde in einigen Studien gezeigt (Venkataraman and Wheless 1999; Ramsay, Cantrell et al. 2003; Limdi, Knowlton et al. 2007) und es ist zudem bei kardiovaskulär oder respiratorisch instabilen Patienten einsetzbar (White and Santos 1999; Sinha and Naritoku 2000; Agarwal, Kumar et al. 2007). Im Status epilepticus war es bisher sowohl bei Kindern (Überall, Trollmann et al. 2000; Yu, Mills et al. 2003) als auch bei Erwachsenen effektiv und sicher (Limdi, Shimpi et al. 2005; Peters and Pohlmann-Eden 2005) .

Problematisch jedoch ist die Behandlung bei Patienten mit Lebererkrankungen, da die Möglichkeit eines VPA-assoziierten fulminanten Leberversagens besteht (Scheffner, König et al. 1988; Dreifuss, Langer et al. 1989; König, Siemes et al. 1994; Bryant and Dreifuss 1996). Zudem wurde vereinzelt auch das Auftreten von Pankreatitiden beobachtet (Asconape, Penry et al. 1993). Ein weiteres Risiko durch die Verwendung von Valproat ist die VPA-assoziierte Enzephalopathie mit erhöhten Ammoniakspiegeln unabhängig von vorbestehenden Lebererkrankungen und ohne Erhöhung der Leberenzyme, die durch Hämodialyse behandelt werden, in Einzelfällen aber auch zum Tode führen kann (Beyenburg, Back et al. 2007; Chou, Yang et al. 2008; Mehndiratta, Mehndiratta et al. 2008). Durch die Metabolisierung über das Cytochrom-p450-System ist außerdem die Komedikation von vielen Medikamenten, darunter auch Phenobarbital, nur eingeschränkt möglich (Patsalos and Perucca 2003).

4.4 Das Nebenwirkungsprofil von LEV

Aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen der älteren Antikonvulsiva und Narkotika zur Behandlung des SE kommt der neueren Generation an Antikonvulsiva eine immer größere Bedeutung zu. Sie gelten alle als effektiv und nebenwirkungsarm, haben sich jedoch meist erst in vereinzelt Fallberichten oder kleineren Fallserien in der Therapie des SE bewährt.

Levetiracetam, das bisher als einziges der neueren Antikonvulsiva in intravenöser Applikationsform verfügbar ist, hat sein Nebenwirkungsspektrum hauptsächlich im kognitiven Bereich. So sind häufiger auftretende unerwünschte Wirkungen zum Beispiel Schläfrigkeit, Schwindel und Stimmungsschwankungen, außerdem kann es zu Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen kommen (Krakow, Walker et al. 2001;

Shorvon and van Rijckevorsel 2002; Cramer, Leppik et al. 2003). Die einzigen bisher beschriebenen Veränderungen im Blutbild waren leichte Abnahmen von Erythrozytenzahl, Hb und Hämatokrit, jedoch nie unter die Normgrenze (French, Edrich et al. 2001; Shorvon and van Rijckevorsel 2002). Selten kam es zu einem erhöhten Auftreten von Infektionen v.a. der oberen Luftwege (French, Edrich et al. 2001). Kardiorespiratorische Depressionen wurden bislang nicht im Zusammenhang mit LEV beobachtet (Nau, Divertie et al. 2009). Insgesamt wurde das Medikament in den verfügbaren Applikationsformen bisher als gut verträglich und die aufgetretenen Nebenwirkungen als milde beschrieben (Szaflarski, Meckler et al. 2007). Dies gilt auch für die schnelle intravenöse Infusion (Betts, Waegemans et al. 2000; Wheless, Clarke et al. 2009).

4.5 Ausblick

In Anbetracht des demographischen Wandels in Deutschland und der damit einhergehenden Alterung der Bevölkerung werden die Inzidenz des Status epilepticus mit einem gehäuften Vorkommen bei Patienten über 60 Jahren sowie die Problematik seiner Behandlung bei gehäufte Komorbidität und schlechterem Outcome dieses Patientenkollektivs weiter ansteigen. Es gibt jedoch kein eindeutiges evidenzbasiertes Behandlungsschema des benzodiazepinrefraktären SE, so dass seine Behandlung weiterhin eine Herausforderung bleibt. Zwar hat sich die bisherige Therapie im SE bestehend aus Benzodiazepinen, Phenytoin und auch Valproat aufgrund einiger Vorteile, wie zum Beispiel der Verfügbarkeit dieser Medikamente, bewährt, jedoch werden inzwischen neuere Antikonvulsiva aufgrund ihres geringeren Nebenwirkungsspektrums bevorzugt verwendet.

Die Therapie des SE vor allem mit den neueren Antikonvulsiva wurde bisher noch nicht in prospektiven Studien untersucht. So ist auch das Antikonvulsivum Levetiracetam, das schon länger auch in intravenöser Applikationsform auf dem Markt ist, noch nicht für diese Indikation zugelassen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen eine gute Verträglichkeit und Effektivität dieses Medikamentes zur Behandlung des SE vermuten, so dass Levetiracetam eine gute Alternative zur Behandlung des SE sein könnte. Diese Vermutungen müssen jedoch in größeren prospektiven randomisierten Studien zu Langzeitverträglichkeit, Wirksamkeit und Outcome weiter untersucht werden.

5 Zusammenfassung

Der Status epilepticus (SE) ist mit einer Inzidenz von 20 pro 100.000 einer der häufigsten neurologischen Notfälle überhaupt. Er hat eine hohe Morbidität und eine Mortalität von 16-26% und bedarf einer frühzeitigen und optimalen Therapie.

Die medikamentöse Therapie des SE bestehend aus Benzodiazepinen als Mittel der ersten Wahl, Phenytoin, Valproat und Barbituraten ist nicht selten erfolglos, zudem sind viele Nebenwirkungen und Kontraindikationen bekannt, die die Applikation dieser Medikamente verbieten. Diese sind besonders bei älteren Patienten aufgrund eventueller Komorbiditäten und Polytherapien zu beachten. So sind zum Beispiel Phenytoin bei Herzrhythmusstörungen, Valproat bei Leberschädigung und Barbiturate bei kardiovaskulärer Instabilität kontraindiziert.

Levetiracetam ist seit dem Jahr 2000 als orales Antikonvulsivum zugelassen. Es hat sich in oraler Gabe als neben- und wechselwirkungsarm erwiesen, wobei die aufgetretenen Nebenwirkungen hauptsächlich psychovegetativer Art sind und sich in Schwindel, Müdigkeit und Stimmungsschwankungen äußern. Als erstes der neueren Antikonvulsiva ist es seit 2006 auch in intravenöser Applikationsform auf dem Markt, zugelassen für die Indikation, dass die orale Applikation des Medikaments vorübergehend nicht möglich ist.

Im Rahmen dieser Studie wurden über einen Zeitraum von 18 Monaten retrospektiv alle Fälle erhoben, in denen Patienten im SE im Rahmen eines individuellen Heilversuchs Levetiracetam intravenös verabreicht bekommen hatten. Bei der Erhebung der Daten wurde insbesondere auf die Wirksamkeit des Medikaments sowie das Auftreten von Nebenwirkungen geachtet.

Insgesamt wurden 19 Fälle bei 17 verschiedenen Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Auswertung der Daten hat ergeben, dass bei allen 19 Episoden ein fokaler Anfall zugrunde lag, in vier Fällen mit sekundärer Generalisierung, in drei Fällen als non-convulsiver SE. In acht Fällen lag zum Zeitpunkt des SE bereits eine bekannte Epilepsie vor, bei elf Patienten handelte es sich um ein erstmaliges Ereignis. Ursachen des SE waren einerseits seit längerem bestehende intrakranielle Raumforderungen, andererseits akute Ereignisse wie Elektrolytentgleisung oder akute Blutungen bzw. Ischämien. In fünf Fällen blieb die Ursache des SE unklar.

Alle Episoden erwiesen sich als benzodiazepinrefraktär. Siebenmal war auch die Gabe von mindestens einem weiteren anderen Antikonvulsivum als Levetiracetam nicht erfolgreich.

In 17 von 19 Fällen konnte der Status epilepticus durch die Gabe von intravenösem Levetiracetam erfolgreich durchbrochen werden, in zwei Fällen musste die Therapie um weitere Medikamente ergänzt werden.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die auf das Medikament oder seine Applikationsform zurückzuführen gewesen wären, waren in keinem der Fälle zu verzeichnen. Aufgetretene Nebenwirkungen waren vorwiegend psychovegetativer Natur, zwei Patienten verstarben aufgrund ihrer Grunderkrankung.

Zum Zeitpunkt dieser Studie lag keine Veröffentlichung über eine größere Fallserie zu diesem Thema vor. Die später veröffentlichten Studien mit vergleichbarem Studiendesign zeigten ähnliche Ergebnisse sowohl Patientenkollektiv, Ätiologie und Semiologie als auch Wirkung und Mortalitätsrate betreffend.

Besonders erwähnenswert ist, dass in allen Studien sowohl fokale und generalisierte konvulsive als auch non-konvulsive SE erfolgreich mit intravenösem Levetiracetam behandelt wurden, was die Besonderheit dieses Medikaments als „Breitband“-Antikonvulsivum hervorhebt.

Die vorliegende Studie untermauert die Vermutung, dass Levetiracetam ein gut verträgliches und wirkungsvolles Medikament im benzodiazepinrefraktären Status epilepticus sein könnte. Die Aussagekraft dieser Studie ist jedoch vor allem durch das retrospektive Studiendesign sowie das kleine Patientenkollektiv begrenzt und es müssen prospektive randomisierte Studien folgen, die Wirksamkeit und Langzeitverträglichkeit weiter untersuchen.

6 Abstract

Status epilepticus (SE) is one of the most common neurological emergencies. It is associated with high morbidity and a mortality rate of 16-26%. Treatment needs to be early and efficient, but the medical treatment of SE often fails and has many side effects and contraindications. Firstline medicaments in the treatment of SE are benzodiazepines and phenytoine, but also valproate and barbiturates are used. However treatment with this medication is often ineffective. In addition there are many contraindications and possible side effects to consider, especially in elderly with comorbidities and comediations. Examples for contraindications are arrhythmia for phenytoine, liverdamage for valproate and cardiovascular instability for barbiturates.

Since the year 2000 levetiracetam is approved as an oral anticonvulsive drug. In oral application it proved to have low side effects and few interactions. Unwanted side effects are mainly dizziness, fatigue and changes in mood, especially aggressiveness.

As the first of the newer anticonvulsive drugs, since 2006 it is also available for intravenous application. It has been approved for cases in which oral application is not possible .

In this study there was retrospectively collected data over a period of time of 18 months. Included were all patients who received intravenous levetiracetam within an individual curative effort. While collecting data there was special attention on effectiveness of the medicament and the occurrence of adverse events.

In total there were included 19 cases in 17 different patients.

The analysis of the data showed, that the underlying seizure was focal in all 19 episodes. Four times with secondary generalisation, three times as a non-convulsive SE. In eight cases the diagnosis of epilepsy was already known, in eleven patients it was the first incidence. Causes of the SE were on the one hand longterme diseases like intracranial tumors or former bleedings, on the other hand acute incidents like metabolic imbalance or hemorrhagic or ischemic stroke. In five cases the reason of SE remained unknown.

In all episodes the SE was refractory to benzodiazepines. In seven cases also the application of another anticonvulsive drug than levetiracetam was ineffective.

In total 17 of 19 cases of SE could be ceased by the application of intravenous levetiracetam. In two cases further medication had to be added.

Severe adverse events caused by the medicament or its form of application have not been observed. Observed side effects were mainly mood changes, two patients died due to their underlying diseases.

At the time of this study there was no publication about a series of cases regarding this issue. The studies with similar design published later, showed similar results.

It is also worth mentioning that in all studies focal and generalised as well as non-convulsive SE were effectively treated with intravenous levetiracetam. This underlines the importance of this medicament as a “broad-spectrum” anticonvulsive drug.

The present study confirms the assumption that levetiracetam could be a safe and effective medicament in refractory status epilepticus.

The significance of the study however is limited especially due to its retrospective design as well as the small group of patients and a large prospective randomised study is warranted to explore effectiveness and longterm tolerance.

7 Literaturverzeichnis

Abend, N. S., N. Florance, et al. (2009). "Intravenous levetiracetam terminates refractory focal status epilepticus." Neurocrit Care 10(1): 83-6.

Abend, N. S., H. M. Monk, et al. (2009). "Intravenous levetiracetam in critically ill children with status epilepticus or acute repetitive seizures." Pediatr Crit Care Med 10(4): 505-10.

Agarwal, P., N. Kumar, et al. (2007). "Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus." Seizure 16(6): 527-32.

Alldredge, B. K., A. M. Gelb, et al. (2001). "A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus." N Engl J Med 345(9): 631-7.

Asconape, J. J., J. K. Penry, et al. (1993). "Valproate-associated pancreatitis." Epilepsia 34(1): 177-83.

Baulac, M., M. J. Brodie, et al. (2007). "Levetiracetam intravenous infusion as an alternative to oral dosing in patients with partial-onset seizures." Epilepsia 48(3): 589-92.

Ben-Menachem, E. (2003). "Levetiracetam: treatment in epilepsy." Expert Opin Pharmacother 4(11): 2079-88.

Ben-Menachem, E. and U. Falter (2000). "Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind,

responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group." Epilepsia 41(10): 1276-83.

Ben-Menachem, E. and E. Gilland (2003). "Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy." Seizure 12(3): 131-5.

Bensalem, M. K. and T. A. Fakhoury (2003). "Topiramate and status epilepticus: report of three cases." Epilepsy Behav 4(6): 757-60.

Berkovic, S. F., R. C. Knowlton, et al. (2007). "Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy." Neurology 69(18): 1751-60.

Berning, S., F. Boesebeck, et al. (2009). "Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus." J Neurol.

Betts, T., T. Waegemans, et al. (2000). "A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy." Seizure 9(2): 80-7.

Beyenburg, S., C. Back, et al. (2007). "Is valproate encephalopathy under-recognised in older people? A case series." Age Ageing 36(3): 344-6.

Bleck, T. P. (2007). "Intensive care unit management of patients with status epilepticus." Epilepsia 48 Suppl 8: 59-60.

Bootsma, H. P., L. Ricker, et al. (2007). "Levetiracetam in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center." Epilepsy Behav 10(2): 296-303.

Brodie, M. J., E. Perucca, et al. (2007). "Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy." Neurology 68(6): 402-8.

Brown, L. A. and G. M. Levin (1998). "Role of propofol in refractory status epilepticus." Ann Pharmacother 32(10): 1053-9.

Browne, T. R. (1998). "Pharmacokinetics of antiepileptic drugs." Neurology 51(5 Suppl 4): S2-7.

Bryant, A. E., 3rd and F. E. Dreifuss (1996). "Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986." Neurology 46(2): 465-9.

Burneo, J. G. and G. L. Barkley (2002). "Prospective study of local cutaneous reactions in patients receiving IV phenytoin." Neurology 58(7): 1134; author reply 1134.

Cereghino, J. J., V. Biton, et al. (2000). "Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial." Neurology 55(2): 236-42.

Chou, H. F., R. C. Yang, et al. (2008). "Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy." Pediatr Neonatol 49(5): 201-4.

Cilio, M. R., R. Bianchi, et al. (2009). "Intravenous levetiracetam terminates refractory status epilepticus in two patients with migrating partial seizures in infancy." Epilepsy Res.

Claassen, J., L. J. Hirsch, et al. (2002). "Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review." Epilepsia 43(2): 146-53.

Claassen, J., J. K. Lokin, et al. (2002). "Predictors of functional disability and mortality after status epilepticus." Neurology 58(1): 139-42.

Cock, H. R. and A. H. Schapira (2002). "A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus." QJM 95(4): 225-31.

Coeytaux, A., P. Jallon, et al. (2000). "Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR)." Neurology 55(5): 693-7.

Cordato, D. J., L. E. Mather, et al. (1999). "Pharmacokinetics of thiopental enantiomers during and following prolonged high-dose therapy." Anesthesiology 91(6): 1693-702.

Cramer, J. A., I. E. Leppik, et al. (2003). "Tolerability of levetiracetam in elderly patients with CNS disorders." Epilepsy Res 56(2-3): 135-45.

Crawford, T. O., W. G. Mitchell, et al. (1988). "Very-high-dose phenobarbital for refractory status epilepticus in children." Neurology 38(7): 1035-40.

DeLorenzo, R. J., J. M. Pellock, et al. (1995). "Epidemiology of status epilepticus." J Clin Neurophysiol 12(4): 316-25.

Dreifuss, F. E., D. H. Langer, et al. (1989). "Valproic acid hepatic fatalities. II. US experience since 1984." Neurology 39(2 Pt 1): 201-7.

Drislane, F. W., A. S. Blum, et al. (2009). "Duration of refractory status epilepticus and outcome: Loss of prognostic utility after several hours." Epilepsia.

Falip, M., M. Carreno, et al. (2006). "Use of levetiracetam in hospitalized patients." Epilepsia 47(12): 2186-8.

Forbes, A. R. and G. Gamsu (1979). "Depression of lung mucociliary clearance by thiopental and halothane." Anesth Analg 58(5): 387-9.

Fountain, N. B. (2000). "Status epilepticus: risk factors and complications." Epilepsia 41 Suppl 2: S23-30.

Fountain, N. B., J. A. Conry, et al. (2007). "Prospective assessment of levetiracetam pharmacokinetics during dose escalation in 4- to 12-year-old children with partial-onset seizures on concomitant carbamazepine or valproate." Epilepsy Res 74(1): 60-9.

French, J. and C. Arrigo (2005). "Rapid onset of action of levetiracetam in refractory epilepsy patients." Epilepsia 46(2): 324-6.

French, J., P. Edrich, et al. (2001). "A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug." Epilepsy Res 47(1-2): 77-90.

Gilad, R., N. Izkovitz, et al. (2008). "Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin." Acta Neurol Scand 118(5): 296-300.

Grunewald, R. (2005). "Levetiracetam in the treatment of idiopathic generalized epilepsies." Epilepsia 46 Suppl 9: 154-60.

Hauser, W. A. (1990). "Status epilepticus: epidemiologic considerations." Neurology 40(5 Suppl 2): 9-13.

Hayashi, K., M. Osawa, et al. (2007). "Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood." Pediatr Neurol 36(6): 366-72.

Hesdorffer, D. C., E. K. Benn, et al. (2009). "Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure." Epilepsia 50(5): 1102-8.

Hesdorffer, D. C., G. Logroscino, et al. (1998). "Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984." Neurology 50(3): 735-41.

Holtkamp, M., J. Othman, et al. (2005). "Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit." J Neurol Neurosurg Psychiatry 76(4): 534-9.

Iyer, V. N., R. Hoel, et al. (2009). "Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: An 11-year clinical experience*." Crit Care Med.

Jamerson, B. D., G. E. Dukes, et al. (1994). "Venous irritation related to intravenous administration of phenytoin versus fosphenytoin." Pharmacotherapy 14(1): 47-52.

Kai, E., K. Tapani, et al. (2009). "Fosphenytoin." Expert Opin Drug Metab Toxicol 5(6): 695-701.

Kilarski, D. J., C. Buchanan, et al. (1984). "Soft-tissue damage associated with intravenous phenytoin." N Engl J Med 311(18): 1186-7.

Knake, S., J. Gruener, et al. (2008). "Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus." J Neurol Neurosurg Psychiatry 79(5): 588-9.

Knake, S., F. Rosenow, et al. (2001). "Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study." Epilepsia 42(6): 714-8.

Kofke, W. A., R. S. Young, et al. (1989). "Isoflurane for refractory status epilepticus: a clinical series." Anesthesiology 71(5): 653-9.

Konig, S. A., H. Siemes, et al. (1994). "Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities." Epilepsia 35(5): 1005-15.

Koul, R. L., G. Raj Aithala, et al. (1997). "Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus." Arch Dis Child 76(5): 445-8.

Krakow, K., M. Walker, et al. (2001). "Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy." Neurology 56(12): 1772-4.

Kress, H. G. and R. Segmuller (1987). "[Intravenous anesthetics and human neutrophil granulocyte motility in vitro]." Anaesthetist 36(7): 356-61.

Krishnamurthy, K. B. and F. W. Drislane (1996). "Relapse and survival after barbiturate anesthetic treatment of refractory status epilepticus." Epilepsia 37(9): 863-7.

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, D. (2008).

Leppik, I. E., A. T. Derivan, et al. (1983). "Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus." JAMA 249(11): 1452-4.

Limdi, N. A., R. K. Knowlton, et al. (2007). "Safety of rapid intravenous loading of valproate." Epilepsia 48(3): 478-83.

Limdi, N. A., A. V. Shimpi, et al. (2005). "Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus." Neurology 64(2): 353-5.

Lin, K. and S. R. Benbadis (2009). "Death and epilepsy." Expert Rev Neurother 9(6): 781-3.

Logroscino, G., D. C. Hesdorffer, et al. (2001). "Time trends in incidence, mortality, and case-fatality after first episode of status epilepticus." Epilepsia 42(8): 1031-5.

Logroscino, G., D. C. Hesdorffer, et al. (2008). "Status epilepticus without an underlying cause and risk of death: a population-based study." Arch Neurol 65(2): 221-4.

Logroscino, G., D. C. Hesdorffer, et al. (2005). "Mortality after a first episode of status epilepticus in the United States and Europe." Epilepsia 46 Suppl 11: 46-8.

Lowenstein, D. H. and B. K. Alldredge (1993). "Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s." Neurology 43(3 Pt 1): 483-8.

Lowenstein, D. H. and B. K. Alldredge (1998). "Status epilepticus." N Engl J Med 338(14): 970-6.

Lowenstein, D. H., T. Bleck, et al. (1999). "It's time to revise the definition of status epilepticus." Epilepsia 40(1): 120-2.

Mayer, S. A., J. Claassen, et al. (2002). "Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome." Arch Neurol 59(2): 205-10.

Mazarati, A. M., R. A. Baldwin, et al. (1998). "Time-dependent decrease in the effectiveness of antiepileptic drugs during the course of self-sustaining status epilepticus." Brain Res 814(1-2): 179-85.

Mehndiratta, M. M., P. Mehndiratta, et al. (2008). "Valproate induced non hepatic hyperammonaemic encephalopathy (VNHE)--a study from tertiary care referral university hospital, north India." J Pak Med Assoc 58(11): 627-31.

Mewasingh, L. D., T. Sekhara, et al. (2003). "Oral ketamine in paediatric non-convulsive status epilepticus." Seizure 12(7): 483-9.

Mirsattari, S. M., M. D. Sharpe, et al. (2004). "Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane." Arch Neurol 61(8): 1254-9.

Moddel, G., S. Buntgen, et al. (2009). "Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus." J Neurol Neurosurg Psychiatry 80(6): 689-92.

Morrison, G., E. Gibbons, et al. (2006). "High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children." Intensive Care Med 32(12): 2070-6.

Nadal, P., J. M. Nicolas, et al. (1995). "Pneumonia in ventilated head trauma patients: the role of thiopental therapy." Eur J Emerg Med 2(1): 14-6.

Naritoku, D. K. and S. Sinha (2000). "Prolongation of midazolam half-life after sustained infusion for status epilepticus." Neurology 54(6): 1366-8.

Nau, K. M., G. D. Divertie, et al. (2009). "Safety and efficacy of levetiracetam for critically ill patients with seizures." Neurocrit Care 11(1): 34-7.

Niermeijer, J. M., C. S. Uiterwaal, et al. (2003). "Propofol in status epilepticus: little evidence, many dangers?" J Neurol 250(10): 1237-40.

Noachtar, S., E. Andermann, et al. (2008). "Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures." Neurology 70(8): 607-16.

O'Brien, T. J., G. D. Cascino, et al. (1998). "Incidence and clinical consequence of the purple glove syndrome in patients receiving intravenous phenytoin." Neurology 51(4): 1034-9.

Papavasiliou, A. S., C. Kotsalis, et al. (2009). "Intravenous midazolam in convulsive status epilepticus in children with pharmaco-resistant epilepsy." Epilepsy Behav 14(4): 661-4.

Partinen, M., J. Kovanen, et al. (1981). "Status epilepticus treated by barbiturate anaesthesia with continuous monitoring of cerebral function." Br Med J (Clin Res Ed) 282(6263): 520-1.

Parviainen, I., A. Uusaro, et al. (2002). "High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit." Neurology 59(8): 1249-51.

Parviainen, I., A. Uusaro, et al. (2006). "Propofol in the treatment of refractory status epilepticus." Intensive Care Med 32(7): 1075-9.

Patel, N. C., I. R. Landan, et al. (2006). "The use of levetiracetam in refractory status epilepticus." Seizure 15(3): 137-41.

Patsalos, P. N. (1999). "New antiepileptic drugs." Ann Clin Biochem 36 (Pt 1): 10-9.

Patsalos, P. N. (2000). "Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics." Pharmacol Ther 85(2): 77-85.

Patsalos, P. N. (2004). "Clinical pharmacokinetics of levetiracetam." Clin Pharmacokinet 43(11): 707-24.

Patsalos, P. N. and E. Perucca (2003). "Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs." Lancet Neurol 2(8): 473-81.

Peters, C. N. and B. Pohlmann-Eden (2005). "Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus--experience in 102 adult patients." Seizure 14(3): 164-9.

Prasad, A., B. B. Worrall, et al. (2001). "Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus." Epilepsia 42(3): 380-6.

Prasad, K., K. Al-Roomi, et al. (2005). "Anticonvulsant therapy for status epilepticus." Cochrane Database Syst Rev(4): CD003723.

Ramael, S., A. Daoust, et al. (2006). "Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study." Epilepsia 47(7): 1128-35.

Ramael, S., F. De Smedt, et al. (2006). "Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects." Clin Ther 28(5): 734-44.

Ramsay, R. E. (1989). "Pharmacokinetics and clinical use of parenteral phenytoin, phenobarbital, and paraldehyde." Epilepsia 30 Suppl 2: S1-3.

Ramsay, R. E., D. Cantrell, et al. (2003). "Safety and tolerance of rapidly infused Depacon. A randomized trial in subjects with epilepsy." Epilepsy Res 52(3): 189-201.

Rao, V. K., P. D. Feldman, et al. (1988). "Extravasation injury to the hand by intravenous phenytoin. Report of three cases." J Neurosurg 68(6): 967-9.

Reuber, M., J. Evans, et al. (2002). "Topiramate in drug-resistant complex partial status epilepticus." Eur J Neurol 9(1): 111-2.

Rossetti, A. O. and E. B. Bromfield (2005). "Levetiracetam in the treatment of status epilepticus in adults: a study of 13 episodes." Eur Neurol 54(1): 34-8.

Rossetti, A. O., M. D. Reichhart, et al. (2004). "Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes." Epilepsia 45(7): 757-63.

Rupprecht, S., K. Franke, et al. (2007). "Levetiracetam as a treatment option in non-convulsive status epilepticus." Epilepsy Res 73(3): 238-44.

Scheffner, D., S. Konig, et al. (1988). "Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy." Epilepsia 29(5): 530-42.

Schulze-Bonhage, A., S. Hefft, et al. (2009). "Termination of complex partial status epilepticus by intravenous levetiracetam." J Neurol Neurosurg Psychiatry 80(8): 931-3.

Sheth, R. D. and B. E. Gidal (1998). "Refractory status epilepticus: response to ketamine." Neurology 51(6): 1765-6.

Shorvon, S. (1994). "The outcome of tonic-clonic status epilepticus." Curr Opin Neurol 7(2): 93-5.

Shorvon, S. D., A. Lowenthal, et al. (2000). "Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group." Epilepsia 41(9): 1179-86.

Shorvon, S. D. and K. van Rijckevorsel (2002). "A new antiepileptic drug." J Neurol Neurosurg Psychiatry 72(4): 426-9.

Singhi, S., A. Murthy, et al. (2002). "Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus." J Child Neurol 17(2): 106-10.

Sinha, S. and D. K. Naritoku (2000). "Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus." Neurology 55(5): 722-4.

Szaflarski, J. P., J. M. Meckler, et al. (2007). "Levetiracetam use in critically ill patients." Neurocrit Care 7(2): 140-7.

Theodore, W. H., R. J. Porter, et al. (1994). "The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis." Neurology 44(8): 1403-7.

Tomson, T. (2000). "Mortality in epilepsy." J Neurol 247(1): 15-21.

Towne, A. R., L. K. Garnett, et al. (2003). "The use of topiramate in refractory status epilepticus." Neurology 60(2): 332-4.

Treiman, D. M. (1998). "Clinical trials for status epilepticus." Adv Neurol 76: 173-8.

Treiman, D. M., N. Y. Walton, et al. (1990). "A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus." Epilepsy Res 5(1): 49-60.

Uberall, M. A., R. Trollmann, et al. (2000). "Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus." Neurology 54(11): 2188-9.

Uges, J. W., M. D. van Huizen, et al. (2009). "Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus." Epilepsia 50(3): 415-21.

Ulvi, H., T. Yoldas, et al. (2002). "Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus." Neurol Sci 23(4): 177-82.

van Gestel, J. P., H. J. Blusse van Oud-Alblas, et al. (2005). "Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children." Neurology 65(4): 591-2.

Venkataraman, V. and J. W. Wheless (1999). "Safety of rapid intravenous infusion of valproate loading doses in epilepsy patients." Epilepsy Res 35(2): 147-53.

Walker, I. A. and C. M. Slovis (1997). "Lidocaine in the treatment of status epilepticus." Acad Emerg Med 4(9): 918-22.

Wheless, J. W., D. Clarke, et al. (2009). "Rapid infusion of a loading dose of intravenous levetiracetam with minimal dilution: a safety study." J Child Neurol 24(8): 946-51.

White, J. R. and C. S. Santos (1999). "Intravenous valproate associated with significant hypotension in the treatment of status epilepticus." J Child Neurol 14(12): 822-3.

Wilder, B. J. (1983). "Efficacy of phenytoin in treatment of status epilepticus." Adv Neurol 34: 441-6.

Yu, K. T., S. Mills, et al. (2003). "Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures." Epilepsia 44(5): 724-6.

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

B	Bolus
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DZP	Diazepam
E	Erhaltungsdosis
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
iv.	Intravenös
ivLEV	Intravenöses Levetiracetam
KG	Körpergewicht
LEV	Levetiracetam
LZP	Lorazepam
MDZ	Midazolam
NK	Non-konvulsiv
NW	Nebenwirkung
PHT	Phenytoin
PRP	Propofol
RR	Blutdruck
SAE	Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SE	Status epilepticus
SVT	Sinusvenenthrombose
TPM	Topiramat
UW	Unerwünschte Nebenwirkung
V-EEG	Video-EEG
VPA	Valproat
ZNS	Zentralnervensystem
Z.n.	Zustand nach

8.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Behandlungspfad zur Therapie des generalisierten tonisch-klonischen Status epilepticus

Tabelle 2: Beurteilung des pharmakologischen Profils unterschiedlicher AED

Tabelle 3: Studien zur Therapie des SE mit oralem LEV

Tabelle 4: Mögliche Ätiologien

Tabelle 5: Anzahl der Fälle nach Anfallstyp

Tabelle 6: Anzahl der Fälle nach Ätiologie

Tabelle 7: Übersicht der verabreichten Medikamente

Tabelle 8: Unerwünschte und schwerwiegend unerwünschte Wirkungen

Tabelle 9: Gründe für die Verwendung von ivLEV

Tabelle 10: Übersicht der Ergebnisse

Tabelle 11: Vergleich der Anfallstypen

Tabelle 12: Vergleich der aktuellsten Studien zur ivLEV-Therapie im SE

Abbildung 1: Chemische Formel von Levetiracetam

Abbildung 2: Altersverteilung

Abbildung 3: Dauer der Anfälle

8.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

Adamkiewicz, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Boudriot, Christiansen, Czubayko, Daut, Eilers, Feuser, Görg, Gotzen, Grau, Gudermann, Hasilik, Hertl, Hofmann, Höffken, Holst, Hoyer, Jungelas, Kann, Klenk, Klose, Koolmann, Krieg, Lang, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Mandrek, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Oeffner, Remschmidt, Renz, Roehlcke, Röhm, Rosenow, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Steiniger, Studer, Voigt, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Weiler, Wennemuth, Werner, Westermann, Wilke, Wulf, Zielke

8.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Susanne Knake für die Überlassung des Themas, die ausgezeichnete Betreuung und die immer freundliche und geduldige Unterstützung.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern und Großeltern für ihren liebevollen und vertrauensvollen Beistand, ohne den weder mein Studium noch diese Arbeit möglich geworden wäre.

Meinen Schwestern, meinen Freunden und Marten danke ich für ihre Verlässlichkeit und den unerschütterlichen Zusammenhalt.

8.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich, Judith Grüner, geboren am 07.04.1983 in Tübingen, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Intravenöses Levetiracetam zur Therapie des Status epilepticus – eine retrospektive Erhebung“ im medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde unter Leitung von Prof. Dr. Dr. hc. W. H. Oertel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die Ergebnisse wurden unter dem Titel „Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus“ bei der Zeitschrift „Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry“ publiziert.

Ort, Datum

Unterschrift