Initiale, prähospitale Therapie des generalisierten konvulsiven Status epilepticus

Keine Vorteile durch zusätzliches Levetiracetam

Fragestellung: Ist das Antiepileptikum (AED) Levetiracetam (LEV) i. v. in Kombination mit Clonazepam (CLN) i. v. wirksamer als CLN i. v. allein bei der initialen, prähospitalen Behandlung des generalisierten konvulsiven Status epilepticus (GCSE)?

Hintergrund: Etwa 30–40 % aller GCSEs werden durch die initiale Behandlung mit Benzodiazepinen nicht durchbrochen. Diese Studie untersuchte daher die zusätzliche initiale Gabe von LEV als gut verträglichem und rasch aufdosierbarem AED.

Patienten und Methodik: Die Behandlung erfolgte im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie. Prähospital wurden Patienten mit einem mindestens fünf Minuten nicht sistierenden generalisierten tonisch-klonischen Anfall oder einer Serie

von Anfällen ohne Wiedererlangen des Bewusstseins gleicher Dauer eingeschlossen und randomisiert. Sie erhielten entweder CLN (1 mg i. v. innerhalb 1 Minute) und LEV (2,5 g i. v. innerhalb von 5 Minuten) oder CLN und Placebo. Bei nicht Sistieren

des GCSE erfolgte fünf Minuten nach Beginn der ersten Injektion in beiden Studienarmen eine zweite Injektion von 1 mg CLN. Der primäre Endpunkt war das Durchbrechen des GCSE nach 15 Minuten. Persistierte der GCSE dann immer noch, wurden weitere Antiepileptika nach etablierten Standardprotokollen appliziert. Die Analyse wurde in einer modifizierten Intention-to-treat-Population durchgeführt, die mindestens je eine Injektion CLN und entweder LEV oder Placebo erhalten hatte.

Ergebnisse: In den LEV-Arm wurden 107 Patienten eingeschlossen, in den Placeboarm 96 Patienten. Nach einer Interimanalyse mit je 68 Patienten pro Arm, die die Kriterien für die modifizierte Intention-to-treat-Population erfüllten, wurde die Studie bei fehlender Evidenz für die Überlegenheit einer Gruppe abgebrochen. Die Konvulsionen sistierten bei 57 von 68 Patienten (84 %) in der Placebo- und bei 50 von 68 Patienten (74 %) in der LEV-Gruppe nach 15 Minuten ($p = 0,14$). Es gab drei Todesfälle in der Placebo- und vier in der LEV-Gruppe. Insgesamt ergaben sich keine klinisch relevanten signifikanten Unterschiede, auch nicht in den sekundären Endpunkten und Post-hoc-Analysen.

Schlussfolgerungen: Die zusätzliche Gabe von i. v. LEV zu i. v. CLN in der initialen Behandlung des GCSE ist der alleinigen Gabe von CLN nicht überlegen.

Navarro V, Dagron C, Elie C et al; SAMUKeppra investigators. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 47–55

– **Kommentar** von Holger Lerche, Tübingen

Für eine bessere Vergleichbarkeit benötigen wir noch weitere Studien

Diese Studie ist unter hohen klinischen Standards und methodisch einwandfrei durchgeführt worden. Die Idee war gut, das einfach zu applizierende LEV primär und prähospital hinzuzugeben. Das Ergebnis mag auf den ersten Blick überraschen, auf der anderen Seite gibt es ähnliche Ergebnisse, zum Beispiel zu Lorazepam, das Phenytoin allein in der Initialtherapie des GCSE deutlich überlegen war, und statistisch gleich gut wie sowohl Diazepam plus Phenytoin als auch Phenobarbital allein [1].

Die jetzige Studie belegt auch indirekt die gute Wirksamkeit von Benzodiazepinen beim GCSE. Die Durchbruchraten waren mit 84 % und 75 % nach 15 Minuten in beiden Gruppen sehr hoch. Eventuell hatte man es hier mit besonders pharmakosensitiven GCSE zu tun. Theoretisch möglich ist auch, dass CLN ein bei GCSE besonders gut wirksames Benzodiazepin ist. Die Studie belegt zudem die Sicherheit und gute Verträglichkeit der schnellen i. v. LEV-Gabe.

Wichtig ist es festzuhalten, dass die Studie keine Aussage darüber erlaubt, wie gut LEV beim benzodiazepinresistenten GCSE wirksam ist. Eine randomisierte Studie dazu fehlt, jedoch gibt es zahlreiche retrospektive Fallserien, die eine Wirksamkeit nahelegen [2]. Diese haben dazu geführt, dass LEV auch in den deutschen Leitlinien [2] bereits für die Therapie des resistenten GCSE und auch des non-konvulsiven SE alternativ zu Phenytoin und Valproat in Betracht gezogen wird, auch wenn es bisher kei-

ne Zulassung in dieser Indikation gibt. Bei der praktischen Behandlung des nicht primär lebensbedrohlichen non-konvulsiven SE hat LEV neben Phenytoin und Valproat einen festen Platz, vor allem wegen seiner einfachen Handhabbarkeit mit rascher Aufdosierung und hoher Sicherheit. Kontrollierte, ausreichend gepowerte Studien sind jedoch weiterhin notwendig, um die Wirksamkeit der in der Praxis verwendeten Substanzen besser zu belegen und miteinander zu vergleichen.

Referenzen:

1. Treiman DM et al. *N Engl J Med* 1998; 339: 792–8
2. Rosenow F et al. DGN-Leitlinie zum Status epilepticus im Erwachsenenalter 2012

Prof. Dr. med. Holger Lerche, Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen,
Hertie Institut für Klinische Hirnforschung,
Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie
E-Mail: holger.lerche@uni-tuebingen.de