

Benzodiazepinresistenter Status epilepticus

Die Qual der Wahl

Fragestellung: Die multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie verglich die Wirksamkeit von Levetiracetam, Fosphenytoin und Valproinsäure bei Patienten im benzodiazepinresistenten konvulsiven Status epilepticus.

Hintergrund: Die Empfehlungen der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) lassen, ebenso wie alle anderen publizierten Empfehlungen beim benzodiazepinresistenten Status epilepticus, mehrere gleichrangige pharmakologische Optionen offen. De facto ist man in dieser Notfallsituation angehalten, nach persönlicher Vorliebe und unter Würdigung der individuellen Sachlage zum Beispiel (entsprechend der DGN-Leitlinien) zwischen Phenytoin, Phenobarbital, Levetiracetam oder Valproinsäure zu wählen. In den USA hat sich anstelle von Phenytoin dessen Pro-Drug Fosphenytoin etabliert. Levetiracetam und Valproinsäure werden zwar oft in dieser Indikation benutzt, sind hierfür aber, im Gegensatz zu Fosphenytoin, nicht zugelassen. Für Kinder ist in den USA keines der untersuchten Medikamente bei benzodiazepinresistentem Status zugelassen.

Patienten und Methodik: An dieser industrieunabhängigen Studie nahmen 57 Zentren in den USA teil. Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn sie mindestens zwei Jahre alt waren, mit einer allgemein akzeptierten kumulativen Benzodiazepin-

dosis aufgrund eines generalisierten konvulsiven Anfalls mit einer Dauer von mindestens fünf Minuten behandelt worden waren und wenn bei ihnen andauernde oder rezidivierende konvulsive Anfälle

Kapur J, Elm J, Chamberlain JM et al. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med* 2019; 381: 2103–13

mindestens fünf bis maximal 30 Minuten nach Beendigung der Benzodiazepingabe bestanden. Die primäre Zielvariable war das Ausbleiben klinisch eindeutiger Anfälle und eine verbesserte Bewusstseinslage 60 Minuten nach Infusionsbeginn. Als Sicherheitsvariablen wurden lebensbedrohliche Blutdruckabfälle oder kardiale Arrhythmien, endotracheale Intubationen, Anfallsrezidive und Tod erfasst.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 384 Patienten eingeschlossen, die mit Levetiracetam (n = 145), Fosphenytoin (n = 119) oder Valproinsäure (n = 121) behandelt wurden. 10 % hatten keine epileptischen, sondern psychogene Anfälle. Die klinischen Charakteristika waren homogen verteilt. Eine Statusunterbrechung innerhalb von 60 Minuten samt verbesserter Bewusstseinslage wurde bei 47 % der Patienten unter Levetiracetam, bei 45 % unter Fosphenytoin und bei 46 % unter Valproinsäure erreicht. Hinsichtlich der statistischen Wahrscheinlichkeit, dass eine der Substanzen am effektivsten war, ergab sich kein Unterschied. Nicht statistisch signifikant unterschiedlich waren zudem die Zeit, in der der Status beendet wurde, und, als weitere Variablen, das Ansprechen innerhalb von 20 Minuten sowie die Wahrscheinlichkeit für Anfallsrezidive im Zeitraum von 60 Minuten bis 12 Stunden nach der Medikationsgabe. Rein numerisch kam es häufiger zu Blutdruckabfällen und Intubationen unter Fosphenytoin und zu Todesfällen in der Levetiracetamgruppe, ohne dass diesbezüglich signifikante Unterschiede bestanden hätten.

Schlussfolgerung: Beim benzodiazepinresistenten konvulsiven Status epilepticus ergaben sich keine Wirksamkeits- oder Verträglichkeitsunterschiede von Levetiracetam, Fosphenytoin und Valproinsäure.

– **Kommentar** von Bernhard Steinhoff, Kehl-Kork

Eindeutige Behandlungserfolge bei knapp der Hälfte der Patienten

Diese hochrangig publizierte Studie hat erstmals randomisiert und prospektiv drei antikonvulsiv wirksame Substanzen verglichen und keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit feststellen können. Sie reiht sich ein in zahlreiche Vergleichsstudien in der Epileptologie, bei denen letztlich keine signifikanten Unterschiede gefunden werden konnten. Optimisten sprechen dann von gleicher Effizienz, Skeptiker von gleich schlechten Resultaten. Letzteres ist allerdings nicht ganz richtig. Immerhin ließen sich bei knapp der Hälfte der Patienten mit einem benzodiazepinresistenten konvulsiven Status epilepticus substanzunabhängig eindeutige Behandlungserfolge erzielen. Bedenkt man den Zulassungstatus in den USA, aber auch in Europa, ist es natürlich auch im Hinblick auf die Leitlinien wichtig, dass Levetiracetam und Valproinsäure immerhin nicht schlechter als Fosphenytoin abgeschnitten haben. Dass die Ergebnisse schlechter als in retrospektiven Arbeiten waren, verwundert aus methodischer

Sicht nicht und spricht für die Realitätsnähe der Publikation. Bewundernswert ist der immense biostatistische Aufwand, mit dem trotz der für prospektive Studien überaus ungünstigen Ausgangslage einer Untersuchung in einem akut vital bedrohlichen Kontext reliable Ergebnisse erzielt werden konnten, die sowohl Kinder als auch Erwachsene betrafen.



Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff,
Kehl-Kork

Ärztlicher Direktor des Epilepsiezentrums
Kork und Chefarzt der Epilepsieklinik
für Erwachsene
E-Mail: bsteinhoff@epilepsiezentrum.de