



# Phenytoin, Valproat, Levetiracetam und Lacosamid im Status epilepticus

## Welches Mittel ist erste Wahl und wann einzusetzen?

Patienten, deren Status epilepticus (SE) durch die First-line-Therapie mit Benzodiazepinen nicht zu durchbrechen ist, befinden sich per definitionem im Benzodiazepin-refraktären oder etablierten Status epilepticus („established status epilepticus“ [ESE]). Der kritische Zeitpunkt wird mit 5 min andauernder tonisch klonischer Anfallsaktivität definiert [28]. Rund 30 % aller Patienten im generalisiert tonisch klonischen Status epilepticus (TCSE) sind davon betroffen [1, 33]. In diesem Fall ist eine Eskalation zu einer Second-line-Therapie indiziert. Klassischerweise werden dazu Phenytoin (früher auch Phenobarbital) und in jüngster Zeit Fosphenytoin als Zweitlinientherapie eingesetzt. Mit der Verfügbarkeit von neueren antiepileptischen Medikamenten (Valproat [VPA], Levetiracetam [LEV] und Lacosamid [LCM]) in intravenöser Formulierung [31] stellt sich die Frage, ob diese Wahl noch dem Goldstandard entspricht. Die Datenlage, die der klinischen Praxis zugrunde liegt, beruht für alle, auch die klassischen Substanzen, größtenteils nicht auf randomisiert kontrollierten Studien, sondern auf retrospektiven Beobachtungen und Fallberichten. Der folgende Artikel gibt einen Überblick über die aktuelle Datenlage (Übersicht siehe [Tab. 1](#)).

### Phenytoin

Phenytoin (PHT) wird seit Jahrzehnten in der Behandlung des SE verwendet. Es ist im Stadium des ESE indiziert [11, 16, 17].

Es ist wasserunlöslich und muss daher für die intravenöse Verabreichung in einem alkalischen Polypropylen-Lösungsmittel gelöst werden. Dieses Lösungsmittel hat einen pH-Wert von etwa 12 und die PHT-Infusion kann daher lokale Reizung oder eine Thrombophlebitis an der Infusionsstelle verursachen [2]. Die empfohlene Dosis ist 18–20 mg/kg für Erwachsene <65 Jahren und 15 mg/kg bei Älteren (>65 Jahre) mit einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg pro Minute [30, 31]. Bei älteren Patienten wird eine langsamere Geschwindigkeit der Verabreichung mit niedrigeren Dosen empfohlen, um eine arterielle Hypotonie und Herzrhythmusstörungen zu verhindern [30, 31]. Schwere Nebenwirkungen von PHT sind Arrhythmien (2 %), arterielle Hypotonie (28–50 %), Thrombophlebitis und Kompartmentsyndrome mit Gewebenekrose nach Extravasat [2, 12, 20, 30, 31].

In einem systematischen Review wurde die Rolle von PHT zur Behandlung des konvulsiven ESE bei Erwachsenen analysiert [8]. Acht randomisiert kontrollierte Studien wurden eingeschlossen. Bei 6 dieser Studien (472 von 544 Patienten, die mit PHT behandelt wur-

den) wurde dieses Medikament entweder gleichzeitig mit oder sofort nach Benzodiazepinen (Diazepam oder Lorazepam) verabreicht. Bei nur 2 Studien (72 Patienten) wurde PHT als echte Zweitlinientherapie für den konvulsiven ESE verwendet [8]. Daher spricht die Mehrheit der Daten aus randomisierten kontrollierten Studien für die Verabreichung von PHT unmittelbar nach Benzodiazepin-Gabe, auch wenn die Anfallsaktivität durch die Benzodiazepin-Gabe durchbrochen wurde und unmittelbar danach (noch) kein Anfallsrezidiv auftrat.

Die Verwendung von intravenösem PHT als Zweitlinientherapie scheint deshalb eher auf der klinischen Erfahrung zu beruhen, die über Jahre gesammelt wurde, als auf den Ergebnissen von randomisiert kontrollierten Studien [8].

Die intravenöse Gabe von PHT gleichzeitig oder unmittelbar nach Benzodiazepinen hat das primäre Ziel, die kurze antiepileptische Wirkung von Benzodiazepinen zu verlängern [7, 8] und dem Wiederauftreten eines Anfalls vorzubeugen. Um das Risiko von Herzrhythmusstörungen und arterieller Hypotonie zu minimieren, sollte PHT langsam verabreicht werden [30, 31]. Klinisch ist eine raschere Infusion („loading“ über 15–20 min) jedoch erforderlich, um eine Durchbrechung des konvulsiven SE innerhalb von 30 min zu erreichen. Dieser Zeitpunkt (t<sub>2</sub>) wird als kritisch für ein negatives Outcome gesehen [28]. Daher ist es kritisch zu hinter-

Z Epileptol 2018 · 31:250–255 <https://doi.org/10.1007/s10309-018-0207-9>  
© Der/die Autor(en) 2018

F. Brigo · G. Kalss · E. Trinka

## Phenytoin, Valproat, Levetiracetam und Lacosamid im Status epilepticus. Welches Mittel ist erste Wahl und wann einzusetzen?

### Zusammenfassung

Patienten, deren Status epilepticus nicht mit Benzodiazepinen durchbrochen werden kann, befinden sich per definitionem im Benzodiazepin-refraktären oder etablierten Status epilepticus (ESE). Für den tonisch klonischen Status epilepticus (TCSE) beträgt dieser kritische Zeitpunkt (t1) 5 min. Phenytoin ist beim ESE indiziert und wird häufig gleichzeitig mit Benzodiazepinen eingesetzt, ohne abzuwarten, ob es nach Durchbrechen des SE zu einem Anfallsrezidiv kommt. Dieses Vorgehen ist klinisch dadurch gerechtfertigt, dass nach Abklingen der Benzodiazepin-Wirkung eine sekundäre Anfallsprophylaxe etabliert werden muss. Relevante unerwünschte Wirkungen sind arterielle Hypotonie und Gewebekrosen bei Paravasat. Dies macht ein intensivmedizinisches Setting und einen

zentralnervösen Zugang wünschenswert. Zu Therapiealternativen im ESE ohne relevante kardiorespiratorische unerwünschte Wirkungen gehören Levetiracetam und Valproat. Die fehlende Hepato- oder renale Toxizität machen insbesondere Levetiracetam bei Patienten mit entsprechender Komorbidität interessant. Die häufigste unerwünschte Wirkung ist Somnolenz. Valproat hat ebenso nahezu keine unerwünschten kardiorespiratorischen Wirkungen und wird auch von alten Patienten und in hohen Dosen gut vertragen. Wichtigstes Risikokollektiv sind Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen, bei denen Valproat kontraindiziert ist. Lacosamid scheint v. a. bei Patienten ohne Natriumkanalblocker in der Komedikation einen positiven Effekt zu haben. Relevante unerwünschte Wirkung

in der Akutsituation ist ein AV-Block. Für alle genannten Medikamente ist die Datenlage hochwertiger Studien in diesem klinischen Setting limitiert. Allerdings läuft gerade eine randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Valproinsäure, Levetiracetam und Fosphenytoin beim ESE („established status epilepticus treatment trial“ [ESETT]). Die Ergebnisse werden mit Spannung erwartet, da sie wahrscheinlich unser klinisches Vorgehen maßgeblich beeinflussen werden.

### Schlüsselwörter

Etablierter Status epilepticus · Benzodiazepin-refraktärer Status epilepticus · ESE · Zweitlinientherapie · t1

## Phenytoin, valproate, levetiracetam and lacosamide in status epilepticus. Which is first choice and when should it be used?

### Abstract

Benzodiazepine refractory or established status epilepticus (ESE) is defined as ongoing seizure activity despite the use of benzodiazepines. In patients with tonic clonic status epilepticus (TCSE) this crucial time point (t1) is defined as 5 min. Phenytoin is indicated for ESE and is often administered simultaneously with benzodiazepines, without waiting to see whether a recurrent seizure occurs after breaking through the SE. This approach is clinically justified in that a secondary seizure prophylaxis must be established beyond the antiepileptic effect of the benzodiazepine. Severe undesired side effects are arterial hypotension and compartment syndrome or necrosis in cases of extravasation. Therefore, a central venous

line and an intensive care unit (ICU) setting are recommended. Hepatotoxicity and renal toxicity are important long-term effects, which makes levetiracetam interesting in patients with appropriate comorbidities. The most frequent undesired side effect is somnolence. Levetiracetam and valproate do not have severe cardiorespiratory side effects. Therefore, they are favorable in the emergency room setting. Levetiracetam is especially favorable in patients with liver or renal diseases, and valproate in older patients. The most important risk collective is patients with mitochondrial diseases in whom valproate is contraindicated. The main side effect is dizziness. Lacosamide seem to have a favorable effect especially in patients without

other sodium channel blockers; however, an atrioventricular block is an important side effect in the emergency setting. Evidence for the clinical use of second line therapies in ESE is limited; however, a very important study on the use of levetiracetam, fosphenytoin and valproate in ESE (established status epilepticus treatment trial, ESETT) is now ongoing. Its results are likely to greatly influence the clinical practice in the future.

### Keywords

Established status epilepticus · ESE · Benzodiazepine resistant status epilepticus · Second line therapy · t1

fragen, eine Benzodiazepin-Refraktärität abzuwarten, bevor man PHT verabreicht [9]. Wird allerdings PHT verabreicht, ohne dass der SE Benzodiazepin-refraktär ist, besteht die Möglichkeit, dass Patienten, deren SE bereits mit Benzodiazepinen durchbrochen werden konnte, unnötigerweise mit einem zweiten Antiepileptikum behandelt werden und damit möglicherweise zusätzlich den unerwünschten Wirkungen dieses Medi-

kaments ausgesetzt werden [9]. In der größten randomisierten Studie, die u. a. Lorazepam mit Diazepam, gefolgt von PHT intravenös vergleicht, wurden jedoch keine Unterschiede bezüglich der unerwünschten Wirkungen gezeigt [25].

### Valproat

Valproinsäure (oder sein Natriumsalz Valproat [VPA]) wird seit den 1960er-

Jahren in der Notfallbehandlung des SE verwendet [10, 32]. Es hat ein breites Wirkungsspektrum gegen alle Anfallstypen und wird auch von kritisch kranken Patienten, in hohen Dosen und schnellen Infusionsraten gut vertragen [10, 32]. Der Wirkungsbeginn tritt schnell ein, da der maximale Serumspiegel innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Infusion erreicht wird. Es finden sich Daten von 860 Patienten, die mit VPA

**Tab. 1** Intravenös verabreichbare Antiepileptika in der Übersicht

	<b>Phenytoin</b>	<b>Valproat</b>	<b>Levetiracetam</b>	<b>Lacosamid</b>
Wirkmechanismus	Hemmung spannungsabhängiger (schnell aktivierender) Natriumkanäle	Effekte auf GABA und glutamaterge Aktivität, Kalzium- und Kaliumüberleitung	Bindung des präsynaptischen SVA2-Vesikel-Proteins	Verbesserung der Überleitung von langsam aktivierenden Natriumkanälen (keine Effekte auf schnell aktivierende Kanäle)
Proteinbindung	90–95 % Reduzierte Proteinbindung bei: Leber- oder Nierenfunktionsstörung, Hypoalbuminämie Schwangerschaft	80–90 % Reduzierte Proteinbindung bei: Leber- oder Nierenfunktionsstörung, Hypoalbuminämie bei älteren Patienten, Einfluss anderer Medikamente, z. B.: Acetylsalicylsäure	<10 %	<15 %
Elimination	Hepatisch: Oxidation, Hydroxylierung, Glukosidierung, Konjugation: Zytocrom(CYP)-P450-Enzyme, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4; UDPGT (Enzymfamilie)	Hepatisch: Oxidation, Glukosidierung, Epoxidierung: Zytocrom(CYP)-P450-Enzyme, CYP4B1, CYP2C9, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19; UDPGT (Enzymfamilie, aber auch andere Nicht-CYP-Enzyme involviert)	Hydrolyse In vielen Geweben	Hepatisch: CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 (30 % zu O-Desmethyl-Lacosamid)
Induziert/hemmt CYP-Enzyme	<i>Induziert:</i> CYP1A2 (schwach), CYP2B6 (schwach), CYP3A4 (stark), P-Glykoprotein/ABCB1, UGT1A1	<i>Inhibiert von:</i> CYP2C9, Glucuronyltransferase, Epoxidhydrilase	Keine bekannt	Keine Inhibition oder Induktion von CYP2C19 oder 3A4 mit klinischer Relevanz
Beeinflusst Wirkspiegel von ...	<i>Reduziert die Konzentration von:</i> CBZ, LTG, OXC, PRM, TPM, VPA, ZNS <i>Steigert die Konzentration von:</i> CBZ-Epoxid	<i>Steigert die Konzentration von:</i> Benzodiazepinen, CBZ-Epoxid, ESM, LTG, PHT (ungebundener Teil), PB, Nimodipin	Keine bekannt	Keine bekannt
Wirkspiegel wird beeinflusst durch ...	CYP2C9 und CYP2C19-Inhibitoren steigern die Phenytoin-Konzentration (z. B.: Fluconazol, Fluoxamin, Fluoxetin, Ketoconazol, Losartan, Metronidazol, Miconazol, Paroxetin, Propranolol, Sertralin, Omeprazol, Felbamat, Oxcarbazepin und Stiripentol), CBZ, PB und PRM haben wechselnden Effekte auf die PHT-Konzentration	CBZ, PHT, PB und PRM reduzieren VPA, indem sie seine Clearance erhöhen	Keine bekannt	Starke CYP2C9- (z. B.: Fluconazol) und CYP3A4-Inhibitoren (z. B.: Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin) können die Lacosamid-Konzentration steigern, Carbamazepin, Phenytoin und PB können die Konzentration von Lacosamid senken
Aktive Metaboliten	Nein	Nein	Nein	Nein
Tmax (intravenös)	0,5–1 h	5 min	~10 min	~15 min
Bioverfügbarkeit (intravenös)	~100 %	~100 %	~100 %	~100 %
Eliminationshalbwertszeit	7–42 h, abhängig von Plasmaspiegel und Komedikation: ↑ Neonaten, Ältere, Leberfunktionsstörung ↓ Schwangerschaft, enzyminduzierende Medikamente	9–19 h (Erwachsene) ↑ Neonaten ↓ enzyminduzierende antiepileptische Medikamente	6–8 h ↑ Nierenfunktionsstörung	13 h
Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz	Nein	Nein	Bei CrCl >80 ml/min keine	Bei CrCl >30 ml/min keine
Dialysierbar	Nein	Nein	Ja	Ja

**Tab. 1** (Fortsetzung)

	<b>Phenytoin</b>	<b>Valproat</b>	<b>Levetiracetam</b>	<b>Lacosamid</b>
Übliche Bolusgabe bei Status epilepticus (SE)	18 mg/kg (Range 15–20)	30 mg/kg (Range 15–30)	30–60 mg/kg	200–400 mg
Wichtige akute Nebenwirkungen bei Einsatz zur Status-epilepticus-Behandlung	Arterielle Hypotonie, schwere Herzrhythmusstörungen (Monitoring notwendig) Irritation, Kompartmentsyndrom und Hautnekrose bei Paravasat, inklusive „purple glove syndrome“	Schwindel, Thrombozytopenie, milde Hypotonie (selten), akute Valproat-Enzephalopathie (meist assoziiert mit Hyperammonämie, Pankreatitis und Leberversagen)	Somnolenz, Sedierung, Agitiertheit, Thrombozytopenie (selten)	Kardiale Arrhythmien

*CBZ* Carbamazepin, *CrCl* Creatinin-Clearance, *ESM* Ethosuximid, *GABA* Gamma-Amino-Buttersäure, *LTG* Lamotrigin, *OXC* Oxcarbazepin, *PHT* Phenytoin, *PB* Phenobarbital, *PRM* Primidon, *TPM* Toriramet, *VPA* Valproinsäure, *ZNS* Zonisamid

bei verschiedenen Formen des SE behandelt wurden. Darunter befinden sich 6 randomisiert kontrollierte Studien, 4 nicht randomisiert kontrollierte Studien und 20 unkontrollierte Studien (8 prospektiv, 12 retrospektiv) mit einer Gesamtansprechrate von 70,9% (601/848; 95% CI 67,8–73,9) [32]. Die am häufigsten verwendete wirksame Dosis war 15–45 mg/kg Bolus (6–10 mg/kg/min), gefolgt von 1–3 mg/kg/h Infusion [32]. Valproinsäure ist nicht sedierend und hat insgesamt eine geringe Inzidenz von unerwünschten Wirkungen (<10%), am häufigsten Schwindel und Thrombozytopenie sowie leichte Hypotonie, die unabhängig von den Infusionsraten auftreten [26, 27, 32]. Die akute „Valproat-Enzephalopathie“, eine akute Enzephalopathie, die manchmal mit Leberversagen und Pankreatitis in Zusammenhang steht, wird nur selten berichtet [32], kann jedoch z. B. bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen (wie Polymerase-Gamma-Mutationen [POLG-Mutation]) fatal sein.

## Levetiracetam

Levetiracetam (LEV) ist ein Breitspektrumantiepileptikum. Aufgrund seines minimalen Leberstoffwechsels und seiner niedrigen Plasmaproteinbindung (<10%) hat es ein geringes Wechselwirkungspotenzial [22]. Daten von über mehr als 1000 Patienten (retrospektive Fallserien und prospektive Sicherheitsstudien) ergaben eine sehr geringe Rate von unerwünschten Wirkungen (meistens Somnolenz, Sedierung, selten Agitiertheit und Thrombozytopenie) [29]. In einer Metaanalyse über 10 Stu-

dien (7 retrospektive Beobachtungen, 2 prospektive Beobachtungsstudien, 1 prospektive randomisiert kontrollierte Studie; insgesamt 234 Patienten) lag die Wirksamkeit zwischen 44 und 94% [35]. Eine weitere Metaanalyse hat 5 verschiedene Medikamenten beim ESE in 27 Studien (798 Patienten mit konvulsivem Status epilepticus) verglichen [34]. Die relative Wirksamkeit von Levetiracetam betrug 68,5% (95% CI: 56,2–78,7%), verglichen mit Phenobarbital 73,6% (95% CI: 58,3–84,8%), PHE 50,2% (95% CI: 34,2–66,1%) und VPA 75,7% (95% CI: 63,7–84,8%) [34]. Diese Ergebnisse weisen nicht auf eine höhere Wirksamkeit von LEV im Vergleich zu anderen Arzneimitteln hin. Im Gegenteil, sie reflektieren eine Ungenauigkeit in den Schätzungen aufgrund der geringen Anzahl der Patienten, die mit diesen 5 Medikamenten behandelt wurden.

Obwohl LEV oft zur Behandlung des SE verwendet wird, sind die Daten über seine Wirkung und Verträglichkeit aus randomisierten Studien gering [6]. Es ist allerdings nicht überraschend, dass diese Studien negative Ergebnisse hatten, weil nur sehr geringe Fallzahlen von Patienten untersucht wurden.

## Lacosamid

Lacosamid (LCM) entfaltet seine antiepileptische Wirkung durch die Aktivierung von langsamen Natriumkanälen, ohne eine schnelle Inaktivierung zu bewirken [4]. Als intravenöse Formulierung ist LCM seit 2008 erhältlich [5]. Dennoch ist die Datenlage zur Verwendung von LCM im Status epilepticus dünn. Bisher gibt es Berichte von >500 Patienten zu

seiner Verwendung im Status epilepticus, meist Fallberichte und Fallserien [24].

LCM wird bei unterschiedlichsten Arten eines SE angewendet. In der größten spanischen Fallserie von Erwachsenen mit 165 Patienten wird ausschließlich über Fälle von nichtkonvulsivem Status epilepticus (NCSE) berichtet [23]. Ursprünglich mit einer Infusion über 40–60 min verwendet [5], wird LCM im SE bei Erwachsenen heutzutage deutlich zügiger im Bolus administriert. 2011 wurde erstmals über die sichere Verwendung von unverdünntem LCM mit einer maximalen Infusionsrate von 80 mg/kg zur Therapie bei erwachsenen Patienten im SE berichtet [15]. Als „loading dose“ werden meist 200–400 mg über 5–10 min administriert. Bei ungefähr 56% der Patienten kann der SE damit durchbrochen werden [14]. Wichtige unerwünschte Wirkungen in absteigender Häufigkeit sind milde Sedierung, Hypotonie, allergische Hautreaktionen, Angioödem, AV-Block II und Asystolie. Außerdem wird ein Trend zu einem besseren Therapieansprechen verzeichnet, wenn kein anderer Natriumkanalblocker unter den verabreichten antiepileptischen Medikamenten war [31] oder wenn Patienten nach Benzodiazepin-Gabe eine Lacosamid-loading-Dose >5,3 mg/kg (entspricht 400 mg bei 75 kgKG) erhielten [23]. Die einzige randomisierte Studie zu diesem Thema vergleicht LCM mit Valproat im ESE ohne Hinweise auf einen signifikanten Unterschied in Wirksamkeit und Verträglichkeit [18].

Ein kürzlich veröffentlichter Review fasst Literatur über die Verwendung von LCM bei Kindern mit Status epilepticus

und therapierefraktärer fokaler Epilepsie zusammen. Es werden 797 Fälle berichtet. Zusätzliche Nebenwirkungen sind gastrointestinale Symptome sowie Auffälligkeiten im Verhalten oder der Stimmungslage [21]. Auch Kinder unter 12 Monaten werden im mit LCM i. v. behandelt. Arkilo et al. berichten über Patienten jünger 12 Monate bis 16 Jahre, die im Median 7,2 mg/kg („range“ 4–11) LCM erhielten. Die einzige Nebenwirkung war Sedierung [3]. Kürzlich veröffentlichte Daten an Kindern bestätigen die Daten aus der Erwachsenenepileptologie mit gleichen Nebenwirkungen bei unverdünnter Gabe, verglichen zur Verdünnung dieser Infusionslösung und langsameren Infusion über 30–60 min [13]. Die jüngste thailändische Studie an 11 Kinder und Jugendlichen <18 Jahren im nonkonvulsiven Status epilepticus (NCSE) wurden mit einer „loading dose“ von 8,3 mg/kg im Median behandelt. Bei 72 % der Patienten konnte eine Anfallsreduktion von >50 % nach 24 h erreicht werden. Ein Patient wurde anfallsfrei. Ätiologisch lag bei diesem Patienten eine neuronale Zeroidlipofuszinose vor [19].

### Fazit für die Praxis

**Phenytoin ist wirksam beim ESE. Nur die Formulierung als Fosphenytoin kann über einen großlumigen peripheren Venenzugang verabreicht werden. Dennoch ist ein zentraler Venenzugang zur Vermeidung von Extravasaten mit einem Risiko für ein Kompartmentsyndrom und/oder Nekrosen zu bevorzugen. Auch aufgrund der unerwünschten Wirkung einer arteriellen Hypotonie sind ein zentraler Venenzugang zur Katecholamingabe und ein intensivmedizinisches Setting zu bevorzugen. Valproat wird in der Regel ohne unerwünschte relevante kardiorespiratorische Wirkungen auch von alten Patienten in hohen Dosen gut vertragen. Eine seltene gefährliche unerwünschte Wirkung ist die Valproat-Enzephalopathie mit potenziellem Leberversagen und letalem Ausgang. Gefährdet sind dafür besonders Menschen mit mitochondrialen Erkrankungen, bei denen Valproat kontraindiziert ist.**

**Levetiracetam wird in der Regel ohne unerwünschte relevante kardiorespiratorische Wirkungen gut vertragen. Wenn Patienten unter einer Dauermedikation mit LEV einen SE erleiden, ist immer auch an einen provozierten Anfall aufgrund eines Einnahmefehlers zu denken. Daher wird LEV in diesem klinischen Setting oft anstelle von PHE als Zweitlinientherapie eingesetzt. Auch die fehlende Hepato- oder renale Toxizität machen Levetiracetam bei Patienten mit Leber- und Nierenerkrankungen als Alternative zu Phenytoin attraktiv. Lacosamid zeigt bei Patienten ohne Natriumkanalblocker in der Komedikation einen Trend zu gutem Therapieansprechen. Relevanteste unerwünschte Wirkung in der Akutsituation ist ein AV-Block. Die Datenlage für dieses Medikament ist derzeit noch die geringste.**

### Korrespondenzadresse

**Prim. Univ. Prof. Mag. Dr. Eugen Trinka, FRCP**

Universitätsklinik für Neurologie, Paracelsus Medical University, Christian Doppler Klinik Ignaz-Harrer-Str. 79, 5020 Salzburg, Österreich e.trinka@salk.at

**Funding.** Open access funding provided by Paracelsus Medical University.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** F. Brigo, G. Kalss und E. Trinka geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

### Literatur

1. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM et al (2001) A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 345:631–637

2. Appleton RE, Gill A (2003) Adverse events associated with intravenous phenytoin in children: a prospective study. *Seizure* 12:369–372
3. Arkilo D, Gustafson M, Ritter FJ (2016) Clinical experience of intravenous lacosamide in infants and young children. *Eur J Paediatr Neurol* 20:212–217
4. Beyreuther BK, Freitag J, Heers C et al (2007) Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS Drug Rev* 13:21–42
5. Biton V, Rosenfeld WE, Whitesides J et al (2008) Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 49:418–424
6. Brigo F, Bragazzi N, Nardone R et al (2016) Direct and indirect comparison meta-analysis of levetiracetam versus phenytoin or valproate for convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 64:110–115
7. Brigo F, Bragazzi NL, Bacigaluppi S et al (2016) Is intravenous lorazepam really more effective and safe than intravenous diazepam as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsy Behav* 64:29–36
8. Brigo F, Bragazzi NL, Lattanzi S et al (2018) A critical appraisal of randomized controlled trials on intravenous phenytoin in convulsive status epilepticus. *Eur J Neurol* 25:451–463
9. Brigo F, Lattanzi S (2018) Intravenous phenytoin in convulsive status epilepticus: the devil we (think we) know. *Future Neurol* 13:131–133
10. Brigo F, Storti M, Del Felice A et al (2012) IV Valproate in generalized convulsive status epilepticus: a systematic review. *Eur J Neurol* 19:1180–1191
11. Brophy GM, Bell R, Claassen J et al (2012) Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 17:3–23
12. Chhabra P, Gupta N, Kaushik A (2013) Compartment syndrome as a spectrum of purple glove syndrome following intravenous phenytoin administration in a young male: a case report and review of literature. *Neurol India* 61:419–420
13. Davidson KE, Newell J, Alsherbini K et al (2018) Safety and efficiency of intravenous push lacosamide administration. *Neurocrit Care*. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0560-6>
14. Hofler J, Unterberger I, Dobesberger J et al (2011) Intravenous lacosamide in status epilepticus and seizure clusters. *Epilepsia* 52:e148–e152
15. Kellinghaus C, Berning S, Immisch I et al (2011) Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 123:137–141
16. Meierkord H, Boon P, Engelsens B et al (2006) EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 13:445–450
17. Minicucci F, Muscas G, Perucca E et al (2006) Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 47(Suppl 5):9–15
18. Misra UK, Dubey D, Kalita J (2017) Comparison of lacosamide versus sodium valproate in status epilepticus: a pilot study. *Epilepsy Behav* 76:110–113
19. Ngampoopun M, Suwanpakdee P, Jaisupa N et al (2018) Effectiveness and adverse effect of intravenous lacosamide in nonconvulsive status epilepticus and acute repetitive seizures in children. *Neurol Res Int*. <https://doi.org/10.1155/2018/8432859>
20. O'Brien TJ, Cascino GD, So EL et al (1998) Incidence and clinical consequence of the purple

- glove syndrome in patients receiving intravenous phenytoin. *Neurology* 51:1034–1039
21. De La Ortiz RJS, Ladino LD, Rodriguez PJ et al (2018) Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: a systematic review. *Seizure* 56:34–40
  22. Patsalos PN (2004) Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 43:707–724
  23. Santamarina E, Gonzalez-Cuevas M, Toledo M et al (2018) Intravenous lacosamide (LCM) in status epilepticus (SE): weight-adjusted dose and efficacy. *Epilepsy Behav* 84:93–98
  24. Strzelczyk A, Zollner JP, Willems LM et al (2017) Lacosamide in status epilepticus: systematic review of current evidence. *Epilepsia* 58:933–950
  25. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al (1998) A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 339:792–798
  26. Trinka E (2007) The use of valproate and new antiepileptic drugs in status epilepticus. *Epilepsia* 48(Suppl 8):49–51
  27. Trinka E (2009) What is the relative value of the standard anticonvulsants: phenytoin and fosphenytoin, phenobarbital, valproate, and levetiracetam? *Epilepsia* 50(Suppl 12):40–43
  28. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D et al (2015) A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 56:1515–1523
  29. Trinka E, Dobesberger J (2009) New treatment options in status epilepticus: a critical review on intravenous levetiracetam. *Ther Adv Neurol Disord* 2:79–91
  30. Trinka E, Hofler J, Leitinger M et al (2015) Pharmacotherapy for status epilepticus. *Drugs* 75:1499–1521
  31. Trinka E, Hofler J, Leitinger M et al (2016) Pharmacologic treatment of status epilepticus. *Expert Opin Pharmacother* 17:513–534
  32. Trinka E, Hofler J, Zerbs A et al (2014) Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs* 28:623–639
  33. Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL et al (2015) Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. *Epilepsia* 56:254–262
  34. Yasiry Z, Shorvon SD (2014) The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure* 23:167–174
  35. Zelano J, Kumlien E (2012) Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: a systematic review. *Seizure* 21:233–236