

**Leitlinien-Anmeldung: AWMF Register-Nr. 022-019**

**Titel der Leitlinie: Therapie des konvulsiven Status epilepticus im Kindes- und Jugendalter**

**Entwicklungsstufe: S1**

**Federführende Autoren:** Prof. Dr. Regina Trollmann, Prof. Dr. Ulrich Brandl (Gesellschaft für Neuropädiatrie, GNP)



**Beteiligte Fachgesellschaften:**

Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) – Prof. Dr. Felix Rosenow

Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (DGKN) – Prof. Dr. Jan Remi

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) – Prof. Dr. Hajo Hamer

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) – Prof. Dr. Steffen Syrbe

Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) und Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. (DIVI)  
– Prof. Dr. Florian Hoffmann

**Weitere beteiligte Experten:**

Prof. Dr. Ingo Borggräfe

Dr. Victoria San Antonio Arce

PD Dr. Gudrun Gröppel

Prof. Dr. Georgia Ramantani

**Konsensusfindung:** Die Konsensusfindung innerhalb der repräsentativ zusammengesetzten Expertengruppe aus den o.g. Fachgesellschaften erfolgte per email mit mehrfacher Abstimmung der beteiligten Experten und einer finalen Konsensusfindung. Die Vorstände der Fachgesellschaften haben der Leitlinie zugestimmt.

S1-Leitlinie

## Therapie des konvulsiven Status epilepticus im Kindesalter

Regina Trollmann, Ulrich Brandl

### Zielsetzung und Fragestellung

Der Status epilepticus (SE) im Kindesalter ist ein neurologischer Notfall mit einer jährlichen Inzidenz von 3–41/100 000 Kindern und Jugendlichen und geht mit einem erhöhten Risiko für schwere neurologische Defizite und Entwicklungsstörungen einher. Zur Prävention von Komplikationen und bleibenden neurologischen Folgeschäden ist eine rasche und adäquate Notfalltherapie erforderlich. Nationale und europäische Leitlinien zur Behandlung des pädiatrischen SE sind nicht verfügbar.

Vorliegende S1-Leitlinie wurde mit dem Ziel konzipiert, zur Verbesserung der Akuttherapie des konvulsiven Status epilepticus bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen beizutragen. Sie kann als **Basis für die Etablierung klinikinterner Therapiealgorithmen** dienen.

Folgende S1-Leitlinie zur Therapie des pädiatrischen konvulsiven Status epilepticus bezieht evidenzbasierte Konsensusempfehlungen der American Epilepsy Society (AES) (8), (systematische) Reviews und pädiatrische randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) aus den letzten Jahren ein. Zudem wurde zur Diagnostik in der Akutphase des pädiatrischen konvulsiven Status epilepticus unter Berücksichtigung der Empfehlungen der AES (8) Stellung genommen. Die erarbeiteten Handlungsempfehlungen wurden im interdisziplinären Expertengremium abgestimmt.

Die Leitlinie richtet sich an Ärztinnen und Ärzte der Pädiatrie, Neuropädiatrie, Notfallmedizin, Intensivmedizin und Neurologie.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Der pädiatrische Status epilepticus ist ein akuter neurologischer Notfall mit einer Inzidenz von 3-41/100 000 pro Jahr.
- Als konvulsiver Status epilepticus (kSE) werden anhaltende motorische epileptische Anfälle bezeichnet, die nicht innerhalb von 5 min (GTKSE) bzw. 10 min (nicht bewusst erlebter fokaler SE) sistieren oder eine Folge von epileptischen Anfällen, zwischen denen der neurologische Ausgangsbefund nicht wiedererreicht wird.
- Häufigste Ursachen des pädiatrischen kSE sind Fieber, akute ZNS-Läsionen einschließlich Infektionen, Epilepsie, abruptes Absetzen von ASM, metabolische Erkrankungen und neurologische Residualsyndrome.
- Die Akutdiagnostik orientiert sich an Anamnese, klinischen Befunden und möglichen Differentialdiagnosen. Die initiale Labordiagnostik umfasst die Analyse von Blutbild, Blutgasen, Glukose, Elektrolyten, Entzündungsparametern und ggf. Blutkulturen, ASM-Serumspiegel und toxikologisches Screening. Eine Liquordiagnostik ist indiziert bei febrilem SE, bei Hinweisen auf eine ZNS-Infektion oder bei anamnestisch erhöhtem Risiko für eine ZNS-Infektion. Ein EEG dient der Erfassung zusätzlicher subklinischer Anfallsmuster. Eine zerebrale Bildgebung (cMRT, bei Nichtverfügbarkeit cCT) ist vor allem bei fokalem neurologischen Defizit und bei unklarer Ätiologie des kSE indiziert.
- Altersspezifische Ätiologien und Risikofaktoren beeinflussen das Akutmanagement und die Prognose.
- Therapie, Stufe 1: Benzodiazepine (Diazepam, Midazolam, Lorazepam) stellen die Therapie der Wahl im Initialstadium des kSE dar. Bei nicht verfügbarem IV Zugang wird Diazepam rektal (Zulassung ab dem Alter von 6 Monaten) oder Midazolam bukkal (Zulassung ab dem Alter von 3 Monaten) eingesetzt. Altersspezifische Dosierungen sind zu beachten.
- Therapie, Stufe 2: IV Levetiracetam (off-label), Phenobarbital und Valproat gelten als vergleichbar wirksam wie Phenytoin. Das Sicherheitsprofil von Levetiracetam und

Valproat (unter Berücksichtigung der Kontraindikationen) wird im Vergleich zu Phenytoin und Phenobarbital bei geringerem Risiko für kardiorespiratorische UAW als günstiger eingeschätzt.

- Metabolische Erkrankungen wie Mitochondriopathien stellen aufgrund des Risikos einer akuten Leberinsuffizienz Kontraindikationen für eine Valproattherapie dar.
- Therapie, Stufe 3: Bei refraktärem (RSE) und superrefraktärem SE (SRSE) kommt eine therapeutische IV Anästhesie mit Midazolam, Propofol oder Thiopental unter mechanischer Beatmung und kontinuierlichem Monitoring der Vitalparameter und des EEG zur Anwendung. Aufgrund des Risikos für ein Propofol-Infusionssyndrom (PRIS) stellen metabolische (v.a. mitochondriale) Erkrankungen eine Kontraindikation für Propofol dar.
- Neurologische Residualsymptome (Motorik, Kognition) finden sich bei etwa 6% der Patienten, eine (überwiegend refraktär verlaufende) Epilepsie bei 23-36%.
- Für die Optimierung des Notfallmanagements des pädiatrischen konvulsiven SE hat sich die Etablierung einer klinikinternen, schriftlichen Handlungsanweisung bewährt.

## **Einleitung**

Der konvulsive Status epilepticus (kSE) ist einer der häufigsten neurologischen Notfälle im Kindesalter, ist mit erheblicher Morbidität und Mortalität verbunden und erfordert daher eine prompte Diagnose und Akuttherapie (1-5). Die aktualisierte ILAE-Klassifikation des SE berücksichtigt das Alter des Patienten, alterstypische Ätiologien, die Semiologie und EEG-Korrelate (3). Verfügbare evidenzbasierte Empfehlungen zum diagnostischen und therapeutischen Management des pädiatrischen SE basieren im Wesentlichen auf Guidelines der AES (7, 8). Dabei weist die Therapie des pädiatrischen SE aufgrund alterstypischer Ätiologien und altersspezifischer pharmakologischer Aspekte Besonderheiten im Vergleich zur Therapie bei Erwachsenen auf (AWMF Leitlinie der DGN (6) zur Therapie des Status epilepticus im Erwachsenenalter). Vorliegende Übersicht bezieht sich auf

Handlungsempfehlungen zur Therapie des kSE im Kindesalter (Altersgruppe oberhalb des Neugeborenenalters, d.h. korrigiertes postnatales Alter > 28 Tage).

### **Definition und Klassifikation**

Als kSE werden anhaltende motorische epileptische Anfälle bezeichnet, die nicht innerhalb eines erwarteten Zeitintervalls sistieren (**Tabelle 1**) bzw. eine Folge von epileptischen Anfällen, zwischen denen der neurologische Ausgangsbefund nicht wiedererreicht wird. Die ILAE Task Force definierte den SE in ihren Konsensusempfehlungen (3) als einen Zustand, „der entweder durch das Versagen der für die Anfallsbeendigung verantwortlichen Mechanismen oder durch die Initiierung von Mechanismen, die einen prolongierten Anfall auslösen, entsteht“ und der „langfristige Folgen wie neuronale Apoptose und Dysfunktionen neuronaler Netzwerke“ nach sich ziehen kann. Anhand tierexperimenteller Ergebnisse ist bei einem konvulsiven Anfall von einer persistierenden Anfallsaktivität (t1) nach einem Intervall 5 min auszugehen. Langfristige zelluläre Schädigungen und molekulare Netzwerkstörungen werden in experimentellen Studien nach einer Anfallsdauer von 30 min beobachtet (t2). Mit zunehmender Dauer eines konvulsiven Anfalls erhöht sich zudem die Wahrscheinlichkeit für eine Therapieresistenz, die durch einen Rückgang der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-vermittelten Inhibition und ein damit verbundenes reduziertes Ansprechen auf die meisten anfallssuppressiven Medikamente (ASM) zu erklären ist (9, 10). Diese Beobachtungen begründen die Notwendigkeit eines frühen Behandlungsbeginns (t1). Die ILAE Task Force legte t1, d.h. das Zeitintervall, nach dem ein spontanes Sistieren eines Anfalles unwahrscheinlich ist, bei 5 min für einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall (GTKA), bei 10 min für einen nicht bewusst erlebten fokalen Anfall, und nach 10-15 min bei einem Absencen-Status fest (**Tabelle 1**). Die Zeit der darüber hinaus persistierenden Anfallsaktivität (t2), in der sich das Risiko für langfristige neurologische Folgen erhöht, ist als ein Intervall von  $\geq 30$  min für den GTKSE und  $> 60$  min für den nicht bewusst erlebten fokalen SE definiert. Für andere Formen des SE wie den febrilen SE und den bewusst erlebten fokalen SE wird die Dauer von  $> 30$  min entsprechend der früheren Definition empfohlen (3).

**Tabelle 1.** Klinische Formen des Status epilepticus und Zeitpunkte t1 und t2 nach Empfehlung der ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus (3)

<b>Subtyp</b>	<b>Prolongierter Anfall (t1)  Behandlungsbeginn</b>	<b>Risiko bleibender neuronaler Schäden (t2)  Therapieeskalation zur Prävention von Langzeitkomplikationen</b>
Generalisierter tonisch-klonischer SE (GTKSE)	5 min Anfallsdauer	30 min Anfallsdauer
Nicht bewusst erlebter, fokaler SE	10 min Anfallsdauer	>60 min Anfallsdauer
Absence SE	10-15 min Anfallsdauer	(nicht definiert)

### **Epidemiologie**

Die jährliche Inzidenz des kSE im Kindesalter liegt bei 3-41/100 000 Kindern mit der höchsten Inzidenz bei Säuglingen und Kindern im Alter < 2 Jahren (5, 15), die häufig eine symptomatische Ätiologie des SE einschließlich genetischer und metabolischer Enzephalopathien aufweisen. Die jährliche Inzidenz eines refraktären SE im Kindesalter wird auf 3.1-3.9/100 000, die des superrefraktären SE auf 2.3/100 000 geschätzt (5, 11). Das Mortalitätsrisiko des kSE im Kindesalter liegt bei 3-11% (4, 5) und wird im Fall eines refraktären SE (RSE) auf 5.6-17.0 % geschätzt. Bei einem superrefraktären Verlauf (SRSE) ist mit einer Mortalität von 11.5-40.0 % zu rechnen (4, 5, 45).

### **Pathophysiologie**

Experimentell konnte gezeigt werden, dass sich unter prolongierten Anfällen anfallshemmende Mechanismen erschöpfen oder anfallsfördernde Prozesse verstärken, so

dass sich kontinuierliche Anfallsaktivität selbst aufrechterhält (9). Hierzu tragen verschiedene spezifische Veränderungen der Rezeptoruntereinheiten und Oberflächenexpression von Neurotransmitter-Rezeptoren bei, wie die Abnahme der inhibitorischen synaptischen Übertragung aufgrund der vom Glutamat-(NMDA)-Rezeptor abhängigen Internalisierung synaptischer GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Dies kann zur Medikamentenresistenz gegenüber Benzodiazepinen (BZD) u.a. GABA-ergen positiv allosterischen Modulatoren beitragen (9, 10). Zudem führt anhaltende Anfallsaktivität zu einer erhöhten Expression von Glutamat-(NMDA- und AMPA)- Rezeptoren sowie zu einer erhöhten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, zu Aktivierung neuroinflammatorischer Mechanismen, Dysfunktionen von spezifischen Proteinkinasen und Neuropeptiden und zu intrazellulären Ionenverschiebungen (12).

Der erhöhte Sauerstoff- und Energiebedarf mit zunehmender Insuffizienz kompensatorischer Mechanismen im Verlauf eines prolongierten Anfalles führt zu einer anaeroben Stoffwechsellage, zu Laktatazidose und Elektrolytdysbalancen. Etwa 30 min nach Anfallsbeginn wird der Übergang in die sekundäre Phase angenommen, in der es zur Dekompensation kardiorespiratorischer und metabolischer Funktionen und somit zu akuten systemischen und zerebralen Komplikationen kommen kann. Diese umfassen u.a. eine hämodynamische Insuffizienz, Herzrhythmusstörungen, ein nicht-kardiogenes Lungenödem und eine Abnahme der zerebralen Perfusion und Oxygenierung bis hin zu Hirnödem und hypoxisch-ischämischen Läsionen (12). Des Weiteren kann es u.a. zu Hyperthermie und Myoglobinurie mit der Folge einer renal-tubulären Insuffizienz, Elektrolytentgleisungen (Hyperkaliämie, Hyponatriämie), metabolischer Entgleisung mit Hypoglykämie und Koagulopathien kommen.

### **Klinik und Klassifikation**

Die Orientierung an der Semiologie und den verschiedenen klinischen Stadien eines kSE ist für die adäquate Stufentherapie in der Akutphase entscheidend (**Tabelle 2**). Stadium 1 bezeichnet die Initialphase des SE mit einer Anfallsdauer von  $\geq 5$  bis 10 min. Es folgt das

Stadium des etablierten SE (Stadium 2), wenn die Anfallsaktivität trotz Behandlung mit BZD  $\geq 10$  bis 30 min persistiert. Stadium 3 bezeichnet den refraktären SE (RSE), der durch anhaltende Anfallsaktivität (Dauer  $> 30$  bis 60 min) trotz Gabe von mindestens zwei adäquaten und ausreichend hoch dosierten IV Erst- und Zweitlinien-ASM gekennzeichnet ist. In dieser Phase muss in der Regel eine Anästhetikatherapie unter Intubation und Beatmung erfolgen. Ein superrefraktärer SE (SRSE, Stadium IV) liegt vor, wenn Anfallsaktivität 24 h oder länger nach Beginn einer Anästhetikatherapie anhält. Er entwickelt sich bei 11-35% der Patienten mit RSE (7, 8), wobei die Angaben limitiert sind und sich meist auf Kollektive mit Erwachsenen und Kindern beziehen.

**Tabelle 2.** Stadien des konvulsiven Status epilepticus (3, 8)

Stadium	Kriterien
<b>Prolongierter Anfall, Initialphase des Status epilepticus</b>	Anfallsdauer > 5 bis 10 Minuten
<b>Etablierter Status epilepticus</b>	Persistierende Anfallsaktivität >10 (-30) min trotz adäquater Behandlung mit BZD
<b>Refraktärer Status epilepticus</b>	Persistierende Anfallsaktivität (>30 – 60 min) trotz Gabe von 2 unterschiedlichen und adäquat dosierten IV ASM (einschließlich BZD)
<b>Superrefraktärer Status epilepticus</b>	Persistierende Anfallsaktivität $\geq$ 24 h nach Beginn einer therapeutischen Anästhesie Oder Wiederauftreten des SE nach Ausleitung einer therapeutischen Narkose

### Ätiologie und Risikofaktoren

Als häufigste Ursachen des pädiatrischen kSE sind prolongierte Fieberkrämpfe, eine vorbestehende Epilepsie, abruptes Absetzen von ASM und Non-Compliance, akute ZNS-Läsionen einschließlich akuter Infektionen, akute metabolische Erkrankungen und neurologische Residualsyndrome bekannt (13-15). Nach den Kriterien der ILAE werden akut symptomatische, unprovoked, progressiv verlaufende und unbekannte Ursachen unterschieden (3). In einem Kollektiv von 173 Kindern (mittleres Alter 4.4 Jahre, Range 0-

17.9) mit etabliertem SE (16) fanden sich als altersspezifische Ätiologien am häufigsten akut symptomatische Ursachen (32%), wobei gerade Säuglinge und jüngere Kinder metabolische und genetische Erkrankungen, akute ZNS-Läsionen metabolischer Ursache und prolongierte Fieberkrämpfe aufwiesen. Bei bestehendem Fieber wiesen 8/30 Patienten (26.6%) eine ZNS-Infektion auf. Die North London Status Epilepticus in Childhood Surveillance Study (NLSTEPSS) ermittelte eine deutlich höhere Inzidenz des akut symptomatischen SE bei Kindern im Alter < 1 Jahr (16.9/100 000) als bei Kindern im Alter von 1-4 (2.5/100 000) und 5-15 Jahren (0.9/100 000) (15). Fieber gilt als die häufigste Ursache eines pädiatrischen SE (25–52%, > 70% im Alter < 2 Jahren) (14). Betroffen sind besonders Kinder im Alter < 18 Monaten, Kinder mit einer neurologischen Grunderkrankung oder mit strukturellen Auffälligkeiten des Temporallappens sowie positiver Familienanamnese für Fieberkrämpfe bei Verwandten 1. Grades (14, 17). Bei Kindern mit febrilem SE wird in bis zu 12-17% von einer bakteriellen Meningitis als Ursache des SE berichtet (15, 16).

Die Ätiologie des RSE im Kindesalter ist ebenso am häufigsten akut symptomatisch und umfasst Fieber, eine ZNS-Infektion, eine autoimmune Enzephalitis, hypoxisch-ischämische Insulte, ein Schädel-Hirn-Trauma und metabolische Erkrankungen. Zu letzterer Gruppe zählen u.a. metabolische epileptische Enzephalopathien, pathogene Varianten im POLG-Gen (Morbus Alpers), MCAD-Defekte (Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency) oder OTC (Ornithin-Transcarbamylase-Defizienz) -Defekte. Eine vorbestehende Epilepsie liegt bei etwa 29% der Patienten mit RSE vor, in etwa einem Drittel der Fälle bleibt die Ätiologie unklar (7, 11, 18). Bei ätiologisch unklarem RSE/SRSE sind der seltene, hochakute New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) und der seltene Subtyp des FIRES (Febrile Infection related Epilepsy Syndrome) differentialdiagnostisch zu bedenken (19).

### **Diagnostik und Differentialdiagnosen**

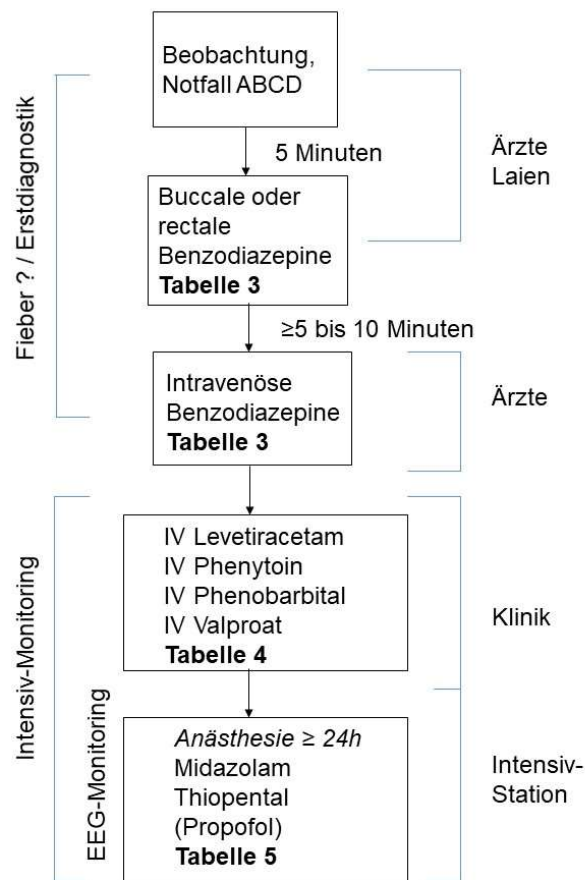
Parallel zur Notfallversorgung ist die Anamnese hinsichtlich Anfallssemiologie und -dauer, Vorerkrankungen, Infektionen, Fieber, Traumata, chronischen neurologischen Erkrankungen, Epilepsie, vorausgegangenem SE und Medikamentenumstellungen von Bedeutung. Die

neurologische Untersuchung gibt Hinweise auf fokale neurologische Defizite, Meningismus (dieser ist bei Bewusstseinsverlust oft nicht nachweisbar), traumatische Läsionen und Grunderkrankungen. Die erweiterte Diagnostik orientiert sich an der Anamnese, dem klinischen Befund und möglichen Differentialdiagnosen (8). Für die initiale Labordiagnostik sind Analysen von Blutbild, Blutgasen, Glukose, Elektrolyten und Entzündungsparametern sinnvoll. Ggf. sind ein metabolisches Screening, Leberwerte, Ammoniak und ein toxikologisches Screening sinnvoll. Bei einer bekannten Epilepsie unter Behandlung sind ASM-Serumspiegel zu empfehlen. Je nach klinischem Befund sind eine Gerinnungsdiagnostik, eine Liquordiagnostik (einschließlich Autoantikörpern) durchzuführen. Bei febrilem SE, bei klinischen Hinweisen auf eine ZNS-Infektion oder bei anamnestisch erhöhtem Risiko für eine ZNS-Infektion, ist eine Liquordiagnostik zum Ausschluss einer Meningitis/Enzephalitis indiziert (8), ggf. auch eine Blutkultur bei Verdacht auf ein septisches Geschehen. Ein Elektroenzephalogramm (EEG) dient zur frühzeitigen Erfassung zusätzlicher subklinischer Anfallsmuster (DD: nonkonvulsiver SE unter ASM), zur Therapiekontrolle und ggf. Abgrenzung von paroxysmalen Ereignissen nicht-epileptischer Genese (8). Eine zerebrale Bildgebung ist vor allem bei fokalem neurologischem Defizit und bei unklarer Ätiologie des SE indiziert, wobei bei entsprechender Verfügbarkeit eine cMRT einer cCT vorzuziehen ist (8, 20). Eine zerebrale Bildgebung darf durch die Planung und Durchführung eines cMRT nicht verzögert werden. Bei Patienten mit RSE unklarer Ursache, NORSE und FIRES ist wegen möglicher therapeutischer Konsequenzen eine erweiterte immunologische/inflammatorische und ggf. genetische Abklärung erforderlich (14, 19).

**Differentialdiagnostisch** sind insbesondere nicht-epileptische Zustände zu bedenken, u.a. psychogene nicht-epileptische Anfälle (PNES) oder eine dystone Krise. Anamnestische Angaben, das klinische Bild und der neurologische Befund sind für die Unterscheidung von einem epileptischen Anfall entscheidend. Ein EEG während des Ereignisses ist die Methode der Wahl, eine nicht-epileptische Genese zu objektivieren. PNES stellen eine bekannte Komorbidität bei Patienten mit Epilepsie dar, so dass sowohl nicht-epileptische Ereignisse als auch epileptische Anfälle bei einem Patienten auftreten können.

## **Therapie**

Für die Akuttherapie eines kSE sind neben den allgemein empfohlenen Maßnahmen der Notfallmedizin (*ABCDE-Schema*) und Schutz vor Verletzungen der prompte Einsatz der Therapie mit ASM unter Beachtung altersadäquater Dosierungen und des Stadiums des SE entscheidend. Hier gilt, entsprechend der Pathophysiologie („Time is Brain“ Konzept), diagnostische Maßnahmen parallel zur Behandlung durchzuführen, die aber die Behandlung nicht verzögern dürfen (**Abb. 1**).



**Abb. 1** Ablaufdiagramm

**Frühes Stadium, Initialphase** ( $\geq 5$  min – 10 min). **Therapie der 1. Wahl eines prolongierten konvulsiven Anfalls (Dauer  $\geq 5$  min) sind BZD, in der Regel Diazepam, Midazolam und Lorazepam, unter Beachtung von Maximaldosen (Tabelle 3).** Vorteilhaft ist der rasche Wirkeintritt bei günstigem Sicherheitsprofil (18, 21, 22). Ohne verfügbaren IV Zugang wird initial Diazepam rektal (Zulassung ab dem Alter von 6 Monaten) oder Midazolam bukkal (Buccolam; Zulassung ab dem Alter von 3 Monaten) eingesetzt (**Tabelle 3**). Die Anwendung von Buccolam bei Säuglingen unter 3 Monaten erfordert eine adäquate klinische Überwachung. Die bukkale Applikation hat den Vorteil der einfacheren Anwendung und besseren sozialen Akzeptanz im Vergleich zu rektalem Diazepam bei vergleichbarer

Wirksamkeit und Verträglichkeit (18, 22). Die AES bewertet Nicht-IV BDZ (rektales Diazepam, IM Midazolam, intranasales Midazolam, bukkales Midazolam) als effektiv (Evidenzlevel B) ohne weitere Wichtung der einzelnen Optionen (8).

Alternativ und bei fortbestehender Anfallsaktivität ist die intravenöse (IV) Gabe von BZD indiziert (**Tabelle 3**).

Bei erschwerter Etablierung eines IV Zugangs in der Akutsituation kann ein off-label Therapieversuch mit Midazolam intramuskulär (Tabelle 3) sinnvoll sein, alternativ ist eine intraossäre Applikation zu erwägen. Eine nasale Applikation von Midazolam ist möglich, in Deutschland im Gegensatz zu den USA jedoch off-label.

Hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit unterscheiden sich die verfügbaren BZD (**Tabelle 3**) nicht signifikant (8, 21-23). IV Lorazepam und IV Diazepam wurden von der AES als effektiv in der Initialphase des SE ( $\geq 5$  min Dauer) bei Erwachsenen und Kindern bewertet (Evidenzlevel A) (8). Eine multizentrische, doppelblinde RCT des Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) verglich unter Einschluss von 273 Kindern mit kSE die Wirksamkeit von IV Diazepam (0.2 mg/kg) versus IV Lorazepam (0.1 mg/kg) als Erstlinientherapien unter ggf. Wiederholung der Dosis nach 5 min (21). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit (72.1% vs 72.9%) bei vergleichbarer Sicherheit. Die randomisierte, doppel-blinde, kontrollierte RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival) Studie bei 893 Erwachsenen und Kindern mit  $> 5$  min anhaltenden Anfällen verglich die Effekte einer Behandlung mit intramuskulärem (IM) Midazolam versus IV Lorazepam in der Prähospitalphase. Es konnte eine Nicht-Unterlegenheit von IM Midazolam (Anfallsunterbrechung, 73.4%) im Vergleich zu IV Lorazepam (63.4%) bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil gezeigt werden (24). Zu einer ähnlichen Bewertung der Wirksamkeit (Anfallsunterbrechung vor Ankunft in der Notfallambulanz) kam eine pädiatrische RCT (IM Midazolam, 68.3%; IV Lorazepam, 71.7%) bei vergleichbarer Verträglichkeit (23). IM Midazolam wurde mit geringerer zeitlicher Verzögerung appliziert als IV Lorazepam. Ein Cochrane Review zur Akuttherapie von Kindern mit GTKA (22) kam zum Ergebnis, dass **keine ausreichende Evidenz für die**

**Anwendung von IV Lorazepam oder intranasalem Midazolam als Alternative zu bukkalem Midazolam oder rektalem Diazepam** vorliegt. Eine mehr als zweimalige Gabe eines IV BZD kann das Risiko einer Ateminsuffizienz und verstärkten Sedierung erheblich erhöhen, so dass der Wechsel auf eine IV Zweitlinientherapie erforderlich ist (Stadium 2).

**Stadium 2.** Im Stadium des etablierten kSE werden IV Levetiracetam, Phenytoin, Phenobarbital und Valproat eingesetzt (6, 8, 18) (**Tabelle 4**), wobei Levetiracetam (off-label) und Phenobarbital zu den präferierten IV ASM bei BZD-refraktärem SE unter stationären Bedingungen zählen (13). Phenytoin, das als Infusion über 20 min appliziert wird, führt in etwa bei 60-80% der Fälle zum Sistieren des SE (8, 25-27). In einer randomisierten Studie bei Kindern und Erwachsenen mit kSE (n=100) erreichten 84% der Patienten mit Phenytoin vs 88% mit Valproat ein Sistieren des SE (27). Phenobarbital zeigte in einer pädiatrischen RCT (n=60) eine tendenziell geringere Wirksamkeit (77%) als Valproat (90%) und führte signifikant häufiger zu klinisch relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) (28). Unter Phenobarbital und Phenytoin ist aufgrund potentieller schwerer UAW ein intensivmedizinisches kardiorespiratorisches Monitoring erforderlich (**Tabelle 4**) (8). Wegen des Risikos schwerer Gewebnekrosen bei Extravasaten ist für die IV Gabe von Phenytoin ein stabiler IV Zugang wichtig. Arzneimittelinteraktionen, insbesondere Interaktionen mit anderen ASM, sind zu beachten. In angloamerikanischen Empfehlungen wird Fosphenytoin als Prodrug von Phenytoin aufgrund einer geringeren Toxizität im Vergleich zu Phenytoin favorisiert (8). Die Substanz ist derzeit in der Schweiz, jedoch nicht in Deutschland und Österreich verfügbar. IV Phenytoin kann, wie andere Natriumkanal-Blocker (u.a. Lacosamid) die Anfallsaktivität bei Patienten mit SCN1A-assoziierten Epilepsien (Dravet-Syndrom, Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus) aggravieren.

Zum Stellenwert von Levetiracetam (off-label) (25, 26, 29) und Valproat (30, 31) als IV Zweitlinientherapien des etablierten SE liegen aktuelle pädiatrische RCT vor:

- Prospektive, offene, kontrollierte pädiatrische Vergleichsstudien ergaben keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen IV Levetiracetam (40 mg/kg) versus IV

Phenytoin (20 mg/kg). **Levetiracetam wurde als effektive und sichere Alternative zu Phenytoin bewertet** (26, 29). Die prospektive, offene RCT (EcLIPSE) ergab eine ähnliche Wirksamkeit von IV Levetiracetam (40 mg/kg, Infusionsdauer 5 min) und Phenytoin (20 mg/kg, 20 min) bei Kindern mit kSE (Alter 6 Monate bis < 18 Jahre, n=286) bei vergleichbarer Verträglichkeit. IV Levetiracetam führte in 70% der Fälle zum Sistieren des kSE nach durchschnittlich 35 min, IV Phenytoin in 65% nach im Mittel 45 min (26). In der offenen randomisierten ConSEPT Studie (29; n=233), in der Kinder im Alter von 3 Monaten bis 16 Jahren IV oder intraossär Phenytoin (20 mg/kg, Infusion über 20 min) im Vergleich zu IV oder intraossärer Infusion von LEV (40 mg/kg über 5 min) erhielten, erreichten 50% der Patienten unter LEV und 60% unter Phenytoin eine effektive Anfallsunterbrechung innerhalb von 5 min bei vergleichbarer Verträglichkeit. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine aktuelle prospektive, offene RCT (25) bei 41 Kindern im Alter von 3 Monaten bis 15 Jahren mit BZD-refraktärem kSE und Behandlung mit IV Levetiracetam (40 mg/kg über 5 min) oder Phenytoin (20 mg/kg über 20 min) in der Notfallambulanz. Ein klinisches Sistieren des kSE innerhalb von 5 min nach Infusion erreichten 85% der Patienten unter Levetiracetam und 90.5% unter Phenytoin bei vergleichbarer Häufigkeit des Wiederauftretens von Anfällen innerhalb von 24 h (35.0 vs 38.1%). Somit bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Substanzen in Bezug auf Anfallsterminierung, UAW und Anfallsrezidiven. In der multizentrischen, doppel-blinden, randomisierten, kontrollierten ESETT (Established SE Treatment Trial) Studie (30) zeigten sich in einer pädiatrischen Subgruppe (n=225, 39% des Kollektivs) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich klinischer Anfallsunterbrechung und verbesserter Vigilanz zwischen einer Infusionstherapie mit Levetiracetam (60 mg/kg), Fosphenytoin (20 mg/kg) und Valproat (40 mg/kg) mit Sistieren des kSE <60 min unter 52, 49 bzw 52% der Fälle bei vergleichbarer Verträglichkeit.

- Zu Wirksamkeit und Sicherheit von IV Valproat ist die pädiatrische Datenlage sehr limitiert. Einerseits zeigten offene Vergleichsstudien eine hohe Effektivität von Valproat beim pädiatrischen SE. So fand eine RCT (28), die die Wirksamkeit (klinische

Anfallsunterbrechung innerhalb von 20 min) und Sicherheit von IV Valproat (20 mg/kg, n=30) mit der von IV Phenobarbital (20 mg/kg, n=30) bei Kindern im Alter > 2 Jahren mit SE und akuten prolongierten Anfällen verglichen, eine tendenziell bessere Wirksamkeit (90% vs. 77%) und eine signifikant bessere Verträglichkeit von IV Valproat im Vergleich zu Phenobarbital. Eine RCT zur Drittlinientherapie bei pädiatrischem SE (n=70) wies auf eine vergleichbare Wirksamkeit von IV Valproat (91.4%) und IV Midazolam (85.7%) bei signifikant geringerer Zahl von beatmeten Patienten unter Valproat hin (31). Andererseits ist die Behandlung mit Valproat bei Kindern angesichts des ätiologischen Spektrums des kSE mit besonderen Risiken verbunden. Insbesondere metabolische Erkrankungen, wie mitochondriale Enzephalopathien (z.B. POLG-assoziierte Epilepsien, einschließlich Alpers-Syndrom) oder Harnstoffzyklus-Defekte (z.B. Ornithin-Transcarbamylase-Defizienz), die zum Zeitpunkt der Manifestation ätiologisch noch ungeklärt sein können, prädestinieren zu schweren UAW wie einer akuten Leberinsuffizienz und Pankreatitis und stellen Kontraindikationen für eine Valproattherapie dar (8, 14). Das Risiko einer Hepatotoxizität ist bei jungen Kindern (< 2 Jahre), Kindern unter ASM-Polytherapie und bei Kindern mit ätiologisch ungeklärter Entwicklungsstörung (DD (neuro-)metabolische Grunderkrankung) erhöht und in besonderem Maße zu beachten.

**Nach aktueller Studienlage lassen sich somit IV Levetiracetam, IV Phenobarbital und IV Valproat als effektive Therapien des BDZ-refraktären SE bewerten, die eine mindestens vergleichbare bis höhere Wirksamkeit als Phenytoin aufweisen. Das Sicherheitsprofil von Levetiracetam und Valproat (unter Beachtung von Kontraindikationen) wurde bei geringerem Risiko für kardiorespiratorische UAW als günstiger im Vergleich zu Phenytoin und Phenobarbital in den Studien eingeschätzt.**

**Stadium 3.** Verlässliche prädiktive Parameter für die Entwicklung eines RSE sind nicht bekannt, jedoch wird ein verzögerter Therapiebeginn, insbesondere in der Zeit vor Erreichen der Notfallambulanz, als klinisch relevanter Faktor angesehen (11). Zusätzliche Parameter

wie Alter und Ätiologie sind ebenso von Bedeutung (2, 32). Bei konvulsivem RSE ist (nach evtl. zusätzlicher Gabe von Zweitlinien-ASM) eine kontinuierliche Therapie mit IV Anästhetika zur möglichst raschen Unterbrechung der klinischen und elektroenzephalographischen Anfallsaktivität empfohlen, die aufgrund der atemdepressiven Wirkung unter Intubation und Beatmung erfolgt (7, 11). Für die Beurteilung des Therapieerfolgs und der Narkosetiefe ist ein kontinuierliches EEG-Monitoring (Unterbrechung der Anfallsmuster, Burst Suppression) erforderlich. In der Regel wird die IV Anästhesie unter EEG-Monitoring und individueller Dosisanpassung für 24-48h aufrechterhalten und stufenweise beendet (6). Nach aktueller Literatur (34, 35) und in Übereinstimmung mit der AWMF-Leitlinie der DGN (6) sind Midazolam, Propofol und Thiopental die häufigsten eingesetzten IV Anästhetika, wobei die pädiatrische Evidenz aufgrund fehlender Studien gering ist (**Tabelle 5**). Eine prospektive Beobachtungsstudie der Pediatric Status Epilepticus Research Group schloss 111 Patienten mit RSE im medianen Alter von 3.7 Jahren ein, von denen 54 Patienten (49%) eine kontinuierliche Infusion eines Anästhetikums erhielten. Midazolam war das häufigste verwendete Anästhetikum (78%) und führte bei 71% der Patienten zu klinischer Anfallskontrolle (36). Ein systematisches Review aus dem Jahr 2014 ergab, dass 76% der mit Midazolam behandelten Patienten durchschnittlich innerhalb von 41 min eine klinische Anfallskontrolle erreichten, vorausgesetzt Midazolam wurde als erstes therapeutisches Anästhetikum eingesetzt. Unter kontinuierlichem EEG-Monitoring ergaben sich Hinweise für subklinisch persistierende Anfallsaktivität unter Midazolam. Nach Beendigung von Midazolam traten bei 52% der Patienten erneut Anfallsmuster und bei 12% klinische Anfälle auf (37). Eine Barbituratinfusionstherapie mit Pentobarbital (nicht mehr verfügbares Barbiturat) oder Thiopental war ähnlich effektiv (69%) wie Midazolam (37), allerdings traten häufiger Anfallsrezidive unter (67% d.F.) und nach Beendigung der Barbituratinfusion (22% d.F.) auf. Potentielle schwere UAW (Tabelle 5) erfordern ein kontinuierliches Monitoring (6, 7, 35). Thiopental kann mit einer verlängerten Beeinträchtigung der Vigilanz einhergehen. Das IV Anästhetikum Propofol zählt zu den bei Erwachsenen mit RSE und SRSE empfohlenen Therapieoptionen (6). Die Vorteile bestehen in einer kurzen HWZ, einfachen

Titrierbarkeit, raschem Wirkeintritt und -ende. Bei Kindern wird Propofol seltener eingesetzt, nicht zuletzt wegen des erhöhten Risikos für ein Propofol-Infusionssyndrom (PRIS), das eine lebensbedrohliche Komplikation mit metabolischer Azidose, Hypertriglyzeridämie, Rhabdomyolyse, Arrhythmien, myokardialer und renaler Insuffizienz darstellt und bei Infusionstherapien über  $\geq 48$  h Dauer in Dosierungen  $> 4$  mg/kg/h beschrieben ist, aber auch bei kürzerer Therapiedauer und deutlich niedrigeren Dosen vorkommen kann (38). Als Risikofaktoren gelten ein junges Alter, höhere Dosierungen, eine begleitende Therapie mit Kortikosteroiden oder hochdosierten Katecholaminen, ebenso ein schweres Schädel-Hirn-Trauma, Sepsis, angeborene Störungen der Fettsäureoxidation und Mitochondriopathien sowie eine ketogene Diät. Derzeit kann aber angesichts fehlender Studien der Stellenwert von Propofol nicht ausreichend bewertet werden.

Als weitere mögliche Optionen (off-label use) zur Behandlung eines RSE werden Ketamin und Lacosamid diskutiert. Ketamin werden als nicht-kompetitivem Antagonist des NMDAR neuroprotektive Effekte zugeschrieben. Nach Daten einer Metaanalyse mit 172 Patienten im Alter von  $9.9 \pm 10.3$  Jahren erbrachte eine add-on Therapie mit Ketamin in der mittleren Dosis von  $7.4 \pm 9.4$  mg/kg/h bei 51% der Patienten eine Unterbrechung des SE bei insgesamt guter Verträglichkeit (39). Vorteile sind die fehlenden suppressiven Effekte auf die kardiopulmonalen Funktionen. Vorsicht ist bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen aufgrund eines erhöhten Risikos für Tachyarrhythmien und negativ inotropen Effekten geboten (39).

Zur Anwendung von IV Lacosamid (off-label) beim pädiatrischen SE bzw. RSE liegen keine kontrollierten Studien vor. Aufgrund des Risikos einer durch Lacosamid induzierbaren Verlängerung der PQ-Zeit ist der Einsatz bei AV-Block 2. oder 3. Grades kontraindiziert, bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung kritisch abzuwägen. Die IV Anwendung sollte aufgrund des Risikos für eine Bradykardie bei allen Patienten unter EKG-Monitoring erfolgen. Als seltene UAW kann ein Exanthem auftreten. Ein systematisches Review (40) bewertete – vorwiegend anhand von Studien bei Erwachsenen - die Wirksamkeit von Lacosamid in der Behandlung des kSE und nichtkonvulsiven SE im Vergleich zu Phenytoin und berichtete

über eine vergleichbare Anfallskontrolle (LCM vs PHT: 57.3% vs 45.7%, n.s.) bei signifikant geringerer Rate an schweren UAW unter Lacosamid (0.8% vs. 5.1%,  $p < 0.05$ ). Eine aktuelle retrospektive Studie (41) bei kritisch kranken Kindern mit akuten repetitiven Anfällen und kSE (n=67, mittleres Alter:  $7.2 \pm 5.7$  Jahre) fand in der Gruppe der Kinder ohne vorbestehende Grunderkrankung (n=32) eine höhere Effektivität von IV Lacosamid mit Wirksamkeitsraten von 100.0 bzw. 85.7%, wenn Lacosamid als erstes oder zweites IV ASM eingesetzt wurde, als bei Kindern mit vorbestehender Epilepsie (n=35), die eine Responserate von 73.7 bzw. 54.5% aufwiesen. Insgesamt entwickelten 23.9% der Patienten eine Bradykardie, 1.5% ein Exanthem.

Zu IV Brivaracetam liegen für den pädiatrischen kSE bzw. konvulsiven RSE weder kontrollierte noch retrospektive Studien vor. Eine italienische multizentrische, retrospektive Studie, die 56 Erwachsene mit kSE einschloss, dokumentierte eine Effektivität von 57% (39% innerhalb von 6 h) bei guter Verträglichkeit (42). Pädiatrische Erfahrungen liegen aus der Literatur nicht vor.

**Zu sonstigen in der Literatur diskutierten Optionen zur Behandlung des SRSE fehlt die pädiatrische Evidenz weitgehend.** Eine immunmodulatorische Behandlung kann bei RSE/SRSE autoimmuner und inflammatorischer Genese oder NORSE unklarer Ätiologie gerechtfertigt sein. IV Steroide können positive Effekte auf ein zerebrales Ödem bewirken, jedoch profitieren nur wenige Patienten mit nicht nachgewiesener autoimmuner Genese eines RSE und SRSE von Corticosteroiden, IVIG oder Plasmapherese (14, 18). Ebenso liegt wenig Evidenz zu weiteren Immuntherapien bei Kindern vor. Fallberichte beschreiben positive Effekte von Anakinra, einem IL-1R-Antagonist, und Tocilizumab, einem IL-6R-Antagonist, in der Therapie des NORSE und FIRES (19). Zum Einsatz von Neurosteroiden (u.a. IV Brexanolon) liegt kaum pädiatrische Erfahrung vor. Patienten mit SRSE/NORSE können von ketogenen Diäten als orale add-on Therapie (z.B. via nasogastraler Sonde) profitieren (43). In ausgewählten Fällen eines RSE/SRSE können die Epilepsiechirurgie oder neuromodulatorische Verfahren eine mögliche Therapie des Status epilepticus sein (46, 47).

Ein Therapieversuch mit Pyridoxin, das die Therapie der Wahl bei Pyridoxin-abhängiger Epilepsie (pathogene Varianten im ALDH7A-Gen) darstellt, kommt bei einem etablierten und RSE unklarer Ätiologie bei Säuglingen und jungen Kleinkindern in Frage. Unter IV Applikation kann es zu Apnoen kommen (kardiorespiratorisches und EEG-Monitoring erforderlich).

## **Prävention**

In der Initialphase eines kSE ist der Behandlungsbeginn nicht selten deutlich verzögert oder es werden ASM in zu niedriger Dosis eingesetzt, insbesondere in der Prähospitalphase (1, 13). Für die zeitgerechte und adäquate Akuttherapie des kSE hat es sich bewährt, die vor Ort etablierte Stufentherapie als schriftliche Handlungsanweisung, z.B. in Form einer SOP (Standard operating procedure), verfügbar zu halten. Studien belegen positive Effekte auf das Outcome der Patienten (1). Eine sorgfältige Aufklärung der Eltern/Betreuer von Risikopatienten über Erstmaßnahmen und Handhabung der Notfallmedikation in der Prähospitalphase (**Tabelle 3**), idealerweise zusätzlich in schriftlicher Form, hat einen wichtigen Stellenwert (1).

## **Prognose**

Die Prognose ist abhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie, dem Alter bei Manifestation und der Dauer des SE, wobei die Ätiologie als der wichtigste prädiktive Faktor gilt (16). Das 1-Jahres-Wiederholungsrisiko liegt bei 13-24 %, bei Kindern mit neurologischer Grunderkrankung jedoch mit bis zu 50 % deutlich höher (13, 14). Nach einem Beobachtungsintervall von 5 Jahren fand sich ein Wiederholungsrisiko von 28.3%, wobei insbesondere Kinder mit unklarer Ätiologie des SE oder mit einem myoklonischen SE betroffen waren (16). Die Mortalität liegt im Kindes- und Jugendalter bei 3-11% (bis zu 19% bei RSE) und damit niedriger als im Erwachsenenalter (4). Als häufigste langfristige Morbiditäten gelten kognitive und motorische Defizite sowie die Entwicklung einer refraktären Epilepsie (11, 44). Neurologische Residualsymptome sind besonders bei Säuglingen (29%)

und jungen Kleinkindern (1-3 Jahre, 11%) häufig, bei Kindern > 3 Jahren wird die Häufigkeit mit 6% angegeben (13, 44). Eine Langzeitstudie (16), die Daten von 173 Kindern mit einem SE nach im Mittel  $4.9 \pm 3.4$  Jahren analysierte, ermittelte das Alter bei Erstmanifestation des SE und die Dauer des SE als unabhängige Prädiktoren des neurokognitiven Outcomes. Eine Verschlechterung des neurologischen Befundes fand sich in dieser Studie in 23.1% der Fälle, kognitive Defizite in 28.9%. Die Inzidenz einer Epilepsie wird mit 23-36% angegeben, wobei Kinder mit akut symptomatischem SE und febrilem SE das geringste Risiko aufweisen (14, 16). Die Prognose eines RSE und SRSE ist in aller Regel ungünstig mit hohem Risiko für bleibende neurologische und kognitive Defizite sowie eine refraktäre Epilepsie (16).

## Literatur

1. Sanchez Fernandez I, Abend NS, Amengual- Gual M, et al. Association of guideline publication and delays to treatment in pediatric status epilepticus. *Neurology*. 2020;95:e1222–35.
2. Gaínza-Lein M, Barcia Aguilar C, Piantino J, et al. Factors associated with long-term outcomes in pediatric refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2021;62:2190-2204. doi: 10.1111/epi.16984.
3. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus-- Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121.
4. Choi SA, Lee H, Kim K, et al. Mortality, Disability, and Prognostic Factors of Status Epilepticus: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Neurology*. 2022;99(13):e1393-e1401. doi: 10.1212/WNL.0000000000200912.
5. Schubert-Bast S, Zöllner JP, Ansorge S, et al. Burden and epidemiology of status epilepticus in infants, children, and adolescents: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsia*. 2019;60:911-920. doi: 10.1111/epi.14729.
6. Rosenow F, Weber J. et al. Status epilepticus im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2020. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 13.11.2024)
7. Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:62-71. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.012.
8. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016; 16:48–61. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48
9. Löscher W. Mammalian models of status epilepticus - Their value and limitations. *Epilepsy Behav*. 2024 Sep;158:109923. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109923.

10. Burman RJ, Rosch RE, Wilmschurst JM, Sen A, Ramantani G, Akerman CJ, Raimondo JV. Why won't it stop? The dynamics of benzodiazepine resistance in status epilepticus. *Nat Rev Neurol*. 2022 Jul;18(7):428-441. doi: 10.1038/s41582-022-00664-3. Epub 2022 May 10. Erratum in: *Nat Rev Neurol*. 2022 Jul;18(7):442. doi: 10.1038/s41582-022-00673-2.
11. Hepsø SW, Lee M, Noszka K, et al. Refractory and super-refractory status epilepticus in children and adolescents: A population-based study. *Seizure*. 2024;120:116-123. doi: 10.1016/j.seizure.2024.06.023.
12. Wasterlain C. Fifty years of research on status epilepticus: Seizures use hippocampal memory circuits to generate status epilepticus and disrupt brain development. *Epilepsy Behav*. 2023;141:109142. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109142.
13. Meyer S, Langer J, Poryo M, et al. Epileptic Status in a PEDIatric cohort (ESPED) requiring intensive care treatment: A multicenter, national, two-year prospective surveillance study. *Epilepsia Open*. 2023;8:411-424. doi: 10.1002/epi4.12707.
14. Barcia Aguilar C, Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Status Epilepticus-Work-Up and Management in Children. *Semin Neurol*. 2020;40:661-674. doi: 10.1055/s-0040-1719076.
15. Chin RF, Neville BG, Peckham C et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006; 368: 222–229. doi:10.1016/S0140-6736(06)69043-0
16. Specchio N, Pietrafusa N, Bellusci M, et al. Pediatric status epilepticus: Identification of prognostic factors using the new ILAE classification after 5 years of follow-up. *Epilepsia*. 2019;60:2486-2498. doi: 10.1111/epi.16385.
17. Hesdorffer DC, Shinnar S, Lewis DV et al. Risk factors for febrile status epilepticus: A case-control study. *J Pediatr* 2013; 163:1147–1151.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.05.038
18. Morgan LA, Hrachovec JB, Goodkin HP. Pediatric Status Epilepticus: Treat Early and Avoid Delays. *Paediatr Drugs*. 2023;25(4):411-424. doi: 10.1007/s40272-023-00570-1.

19. Van Baalen A. Febrile infection-related epilepsy syndrome in childhood: A clinical review and practical approach. *Seizure*. 2023;111:215-222. doi:10.1016/j.seizure.2023.09.008.
20. Lyons TW, Johnson KB, Michelson KA, et al. Yield of emergent neuroimaging in children with new-onset seizure and status epilepticus. *Seizure*. 2016;35:4-10. doi: 10.1016/j.seizure.2015.12.009.
21. Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311:1652-1660. doi: 10.1001/jama.2014.2625.
22. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2018:CD001905. doi: 10.1002/14651858.CD001905.pub3
23. Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL, et al. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. *Epilepsia*. 2015; 56:254-262. doi: 10.1111/epi.12905.
24. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012;366:591-600. doi: 10.1056/NEJMoa1107494.
25. Kartek M, Kannan A, Anand V, Sahoo MR. Intravenous levetiracetam versus intravenous phenytoin as second Line treatment in pediatric convulsive status epilepticus- open label randomized controlled trial. *J Family Med Prim Care*. 2024;13(8):3368-3373. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc\_1747\_23.
26. Appleton RE, Rainford NE, Gamble C, et al. Levetiracetam as an alternative to phenytoin for second-line emergency treatment of children with convulsive status epilepticus: the EcLiPSE RCT. *Health Technol Assess*. 2020;24:1-96. doi: 10.3310/hta24580.
27. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure*. 2007;16:527-532. doi: 10.1016/j.seizure.2007.04.012.

28. Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, et al. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: a randomised trial. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16:536-541. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.01.012.
29. Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019; 393(10186):2135-2145. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30722-6.
30. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med.* 2019;381:2103-2113. doi: 10.1056/NEJMoa1905795.
31. Abbaskhanian A, Sheidaee K, Charati JY. Comparison of the effect of continuous intravenous infusion of sodium valproate and midazolam on management of status epilepticus in children. *Arch Pediatr.* 2021;28:696-701. doi: 10.1016/j.arcped.2021.09.011.
32. Barcia Aguilar C, Amengual-Gual M, Brenton JN, et al. Lack of association of first and second-line medication dosing and progression to refractory status epilepticus in children. *Seizure.* 2024;123:133-141. doi: 10.1016/j.seizure.2024.10.017.
33. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, et al.; Neurological Emergencies Treatment Trials; Pediatric Emergency Care Applied Research Network investigators. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10231):1217-1224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30611-5. Erratum in: *Lancet.* 2023;401(10387):1498. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00865.
34. Vasquez A, Farias-Moeller R, Sánchez-Fernández I, et al. Super-Refractory Status Epilepticus in Children: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2021;22:e613-e625. doi: 10.1097/PCC.0000000000002786.

35. Vossler DG, Bainbridge JL, Boggs JG, et al. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus: A Comprehensive Review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Curr.* 2020;20:245-264. doi: 10.1177/1535759720928269.
36. Tasker RC, Goodkin HP, Sánchez Fernández I, et al. Refractory Status Epilepticus in Children: Intention to Treat With Continuous Infusions of Midazolam and Pentobarbital. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17:968-975. doi: 10.1097/PCC.0000000000000900.
37. Wilkes R, Tasker RC. Intensive care treatment of uncontrolled status epilepticus in children: systematic literature search of midazolam and anesthetic therapies\*. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(7):632-9. doi: 10.1097/PCC.0000000000000173.
38. Bartlett JW, Curry BN, Musick MA, Moore MM. Characterization of Propofol Use For Non-Procedural Sedation in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2023;28:714-720. doi: 10.5863/1551-6776-28.8.714.
39. Chiriboga N, Spentzas T, Abu-Sawwa R. A systematic review and meta-analysis of ketamine in pediatric status epilepticus. *Epilepsia.* 2024;65:2200-2212. doi: 10.1111/epi.18035.
40. Panda PK, Panda P, Dawman L, Sharawat IK. Efficacy of lacosamide and phenytoin in status epilepticus: A systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2021 Oct;144(4):366-374. doi: 10.1111/ane.13469.
41. Hsiao MR, Tsai TC, Hsia SH, et al. Intravenous lacosamide for acute repetitive seizures and convulsive status epilepticus in critically ill children. *Epilepsia Open.* 2024;9:2241-2250. doi: 10.1002/epi4.13047.
42. Orlandi N, Bartolini E, Audenino D, et al. Intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicentric retrospective study in Italy. *Seizure.* 2021;86:70-76. doi: 10.1016/j.seizure.2021.01.014.
43. Nabbout R, Matricardi S, De Liso P, et al. Ketogenic diet for super-refractory status epilepticus (SRSE) with NORSE and FIRES: Single tertiary center experience and literature data. *Front Neurol.* 2023;14:1134827. doi: 10.3389/fneur.2023.1134827.

44. Pujar SS, Martinos MM, Cortina-Borja M, et al. Long-term prognosis after childhood convulsive status epilepticus: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2:103-111. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30174-8.
45. Peariso K, Arya R, Glauser T, et al. Early Clinical Variables Associated With Refractory Convulsive Status Epilepticus in Children. *Neurology*. 2023;101(5):e546-e557. doi: 10.1212/WNL.0000000000207472.
46. Borggraefe I, Tacke M, Kunz M, et al. Epilepsy surgery in pediatric refractory status epilepticus. *Clin Epileptol*. 2023; 36:304–309. doi: 10.1007/s10309-023-00629-6.
47. Stavropoulos I, Khaw JH, Valentin A. Neuromodulation in new-onset refractory status epilepticus. *Front Neurol*. 2023;14:1195844. doi: 10.3389/fneur.2023.1195844.

*Anmerkung: Teile des Manuskriptes und der Tabellen sind im CME Artikel „Management des konvulsiven Status epilepticus im Kindesalter“ in der Zeitschrift Intensivmedizin Up2date 2/2025 (Thieme, Stuttgart) in Abstimmung mit dem Verlag publiziert (Trollmann R. Management des konvulsiven Status epilepticus im Kindesalter. Intensivmedizin up2date 2025;21(2):209–225. DOI: 10.1055/a-2343-8113).*

### Nutzungsrechtevereinbarung

Das Urheber\*innenrecht für die Leitlinien liegt ausschließlich bei den Autor\*innen der beteiligten Fachgesellschaften. Darin eingeschlossen ist das Recht der Änderung, Erweiterung oder Löschung von Inhalten. Die federführende Fachgesellschaft hat eine schriftliche Vereinbarung zu den Verwertungsrechten der Leitlinieninhalten getroffen. Die Fachgesellschaft räumt der AWMF das Nutzungsrecht für die elektronische Publikation im Informationssystem "AWMF online" im World Wide Web (WWW) des Internet ein. Die federführende Fachgesellschaft (GNP) klärt dabei die Verwertungsrechte zur Weiterverwendung von Leitlinieninhalten durch Dritte frühzeitig und dokumentiert dies schriftlich.

### Koordination und Redaktion:

Prof. Dr. med. Regina Trollmann

email: [regina.trollmann@uk-erlangen.de](mailto:regina.trollmann@uk-erlangen.de)



Erstellungsdatum:

09/2025

Letzte Überarbeitung:

09/2025

Nächste Überprüfung geplant nach Ablauf von fünf Jahren

Versionsnummer:	2.0
Erstveröffentlichung:	03/2001
Letzte inhaltliche Überarbeitung:	09/2025
Nächste Überprüfung geplant:	09/2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online