



Neurologischer Notfall

# Leitliniengerechte Therapie des Status epilepticus

Laurent Willems, Felix Rosenow, Adam Strzelczyk – Frankfurt am Main

Mit einer Inzidenz von zehn bis 30 pro 100.000 Einwohnern sowie einer mittleren Mortalität von 16 % stellt der Status epilepticus einen zeitkritischen akuten neurologischen Notfall dar, der einer unmittelbaren Therapie und Diagnostik bedarf. Für die Therapie des Status epilepticus stehen verschiedene Medikamente und Substanzgruppen zur Verfügung, deren Einsatz gemäß nationalen und internationalen Leitlinien einem strukturierten Stufenkonzept unterliegt.

Als Status epilepticus versteht man einen prolongierten epileptischen Anfall, der im Gegensatz zu Letzgenanntem keinen selbstlimitierenden Verlauf hat und somit einen akut lebensbedrohlichen Zustand darstellt. Die Definition des Status epilepticus hat sich in den letzten Jahrzehnten mehrfach geändert und ist neben der reinen Dauer auch noch von dessen Semiologie abhängig.

## Status epilepticus

Nach den von Trinka et al. publizierten Definitionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) ist bei einem generalisierten, konvulsiven Anfall ab einer Dauer von fünf Minuten, bei einem fokalen,

nicht bewussten Anfall ab einer Dauer von zehn Minuten und bei einem typisch dialeptischen Anfall (Absence) ab einer Dauer von zehn bis 15 Minuten von einem Status epilepticus auszugehen [1]. Für fokale, bewusst erlebte Anfälle finden sich in der Literatur Angaben von 20 oder 30 Minuten als Grenze zwischen einem Anfall und einem Status epilepticus. In den letzten beiden Jahrzehnten hat sich im klinischen Alltag die Definition durchgesetzt, dass jeder Anfall und jede Anfallsserie ohne Wiedererlangen des Bewusstseins ab einer Dauer von fünf Minuten als Status epilepticus zu werten sind. Auch die revidierten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) für die Diagnostik und Therapie

des Status epilepticus aus dem Jahr 2020 haben diese pragmatische Definition beibehalten [2].

### Stufen

Zudem werden verschiedene Stufen des Status epilepticus definiert: So spricht man ab circa 30 Minuten Dauer von einem etablierten Status epilepticus, bei einem Nichtansprechen auf Benzodiazepine von einem Benzodiazepin-refraktären Status epilepticus, bei ausbleibender Durchbrechung trotz Einsatz von Antikonvulsiva (Stufe 3) von einem refraktären Status epilepticus (RSE) und bei einer nicht suffizienten Therapie trotz einer über 24-stündiger Intensivtherapie mit Burst-Suppression durch den Einsatz von Anästhetika von einem superrefraktären Status epilepticus (SRSE) [2] (►Tab. 1). Die einzelnen Stufen des Status epilepticus sind in der ►Kasuistik (►Abb. 1) zur besseren Verständlichkeit grafisch dargestellt.

### Inzidenz/Genese

Die Inzidenz des Status epilepticus in Europa beträgt etwa zehn bis 30 pro 100.000 Einwohnern, die Mortalität wird im Erwachsenenalter mit durchschnittlich etwa 16 % angegeben und ist vor allem von Alter und Ätiologie abhängig [3]. Analog zu den verschiedenen Ätiologien der Epilepsie gemäß der aktuellen Klassifikation der ILAE greift man beim Status epilepticus zunächst auf eine Einteilung der Genese in „strukturelle“, „metabolische“, „infektiöse“, „immunvermittelte“ oder „unbekannte“ Ätiologie zurück. Diese kann dann im Verlauf weiter präzisiert werden kann, zum Beispiel infektiöse Genese bei Herpesenzephalitis [4]. Hierbei ist zu beachten, dass der zeitliche Zusammenhang zwischen Ursache und Beginn des Status epilepticus entweder akut oder zeitlich bereits länger zurückliegend (remote) sein kann.

### Anfallsformen

Ein Status epilepticus kann sich sowohl bei fokalen als auch bei genetisch generalisierten oder unklaren Epilepsien ereignen beziehungsweise die Erstmanifestation einer solchen darstellen. Prinzipiell kann zudem jede semiologische Anfallsform in einen Status epilepticus übergehen, auch Auren. Klinisch hat sich hierbei die Unterscheidung von fokalen und generalisierten konvulsiven Anfällen, also Anfällen mit motorischen Entäußerungen durchgesetzt, sowie die des nicht konvulsiven Status epilepticus (non-convulsive status epilepticus, NCSE) als Sonderform mit, wenn überhaupt, nur subtilen motorischen Phänomenen und im Vordergrund stehender Vigilanzminderung oder Desorientierung. Eine seltene aber ebenfalls erwähnenswerte Sonderform des NCSE stellt der Absencenstatus dar, der oft nur mit leichten kognitiven Funktionsstörungen bei Patienten mit genetisch generalisierter Epilepsie beobachtet werden kann und gelegentlich sogar eine Zufallsdiagnose darstellt [2].

### Diagnose

Die Diagnose des Status epilepticus kann allein klinisch aufgrund einer typischen Semiologie gestellt werden, erfolgt jedoch oft basierend auf dem Zusammenspiel aus Anamnese, klinischem Befund und iktaler Elektroenzephalografie (EEG). Während abgrenzbare Anfallsmuster mit zeitlicher und räumlicher Evolution im EEG in der Regel eine sichere Diagnose erlauben, muss bei Patienten mit Verdacht auf NCSE meist auf weitere Kriterien zurückgegriffen werden. Seit 2015 haben sich diesbezüglich die „Salzburg-Kriterien“ zur Diagnose des NCSE etabliert [5, 6], die den Ausschluss anderer Ursachen fordern und auf den folgenden vier EEG-Kriterien basieren:

- Frequenz der periodischen Entladungen > 2,5/Sekunde
- Räumlich-zeitliche Ausbreitung der periodischen Aktivität
- Zeitliche Assoziation der periodischen Aktivität mit subtilen klinischen Phänomenen
- Klinisch und elektroenzephalografisches Ansprechen auf die intravenöse Gabe von Antikonvulsiva und/oder Benzodiazepinen

### Therapie des Status epilepticus

Die Therapie des Status epilepticus sollte gemäß den aktuell gültigen Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften erfolgen, um ein standardisiertes und evidenzbasiertes Handeln zu gewährleisten [2]. Hierbei muss grundsätzlich zwischen der Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen sowie Patienten mit palliativem Therapiekonzept oder Therapielimitierungen unterschieden werden, weshalb auf diese Patientengruppen im Folgenden einzeln eingegangen wird.

#### Erwachsene

Die Therapie des Status epilepticus bei Erwachsenen gemäß aktueller DGN-Leitlinie folgt einem Stufenmodell, das auf der vergangenen Zeit seit Beginn des Status epilepticus sowie der bisher erfolgten medikamentösen Therapieversuche basiert. Allen Stufen vorangestellt ist die Sicherung des therapeutischen Settings durch Einhaltung von Basismaßnahmen, wie zum Beispiel Eigenschutz, Lagerung, Überwachung nach ABCDE-Schema, Etablierung eines intravenösen Zugangs, Sauerstoffgabe, soweit verfügbar, sowie die Vorausplanung der weiteren Versorgung. Zudem sollten, analog zur Reanimation, beherrschbare Ursachen des Status epilepticus, wie zum Beispiel Hypoglykämie, Hyperthermie oder ein Vitamin-B1-Mangel adressiert werden [2]. Auch Komorbiditäten und Verletzungen müssen bedacht werden [7].

#### Stufe 1

Bei einem epileptischen Anfall oder einer Anfallsreihe, die die 5-Minuten-Grenze erreicht, ist die Definition des Status epilepticus erreicht. Gemäß Stufe 1 der Leitlinie sollte die intravenöse Gabe von

Die Diagnose des Status epilepticus kann allein klinisch aufgrund einer typischen Semiologie gestellt werden, erfolgt jedoch oft basierend auf dem Zusammenspiel aus Anamnese, klinischem Befund und iktaler EEG.

Die Therapie des Status epilepticus sollte gemäß den aktuell gültigen Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften erfolgen, um ein standardisiertes und evidenzbasiertes Handeln zu gewährleisten.

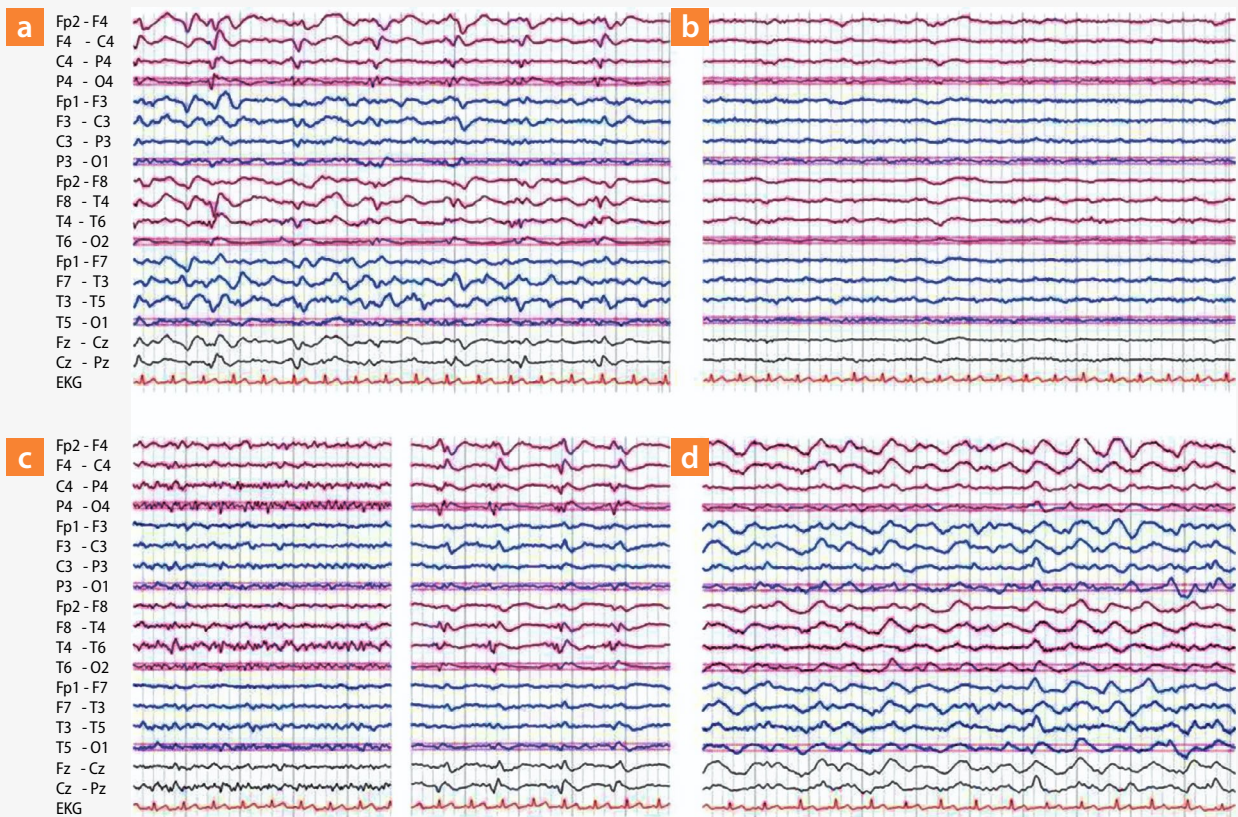
kasuistik

## Progrediente Vigilanzminderung und generalisiert tonisch-klonische Anfälle

Die Übernahme der 40-jährigen Patientin erfolgte aus einer internistischen Klinik bei progredienter Vigilanzminderung sowie mehreren, im stationären Rahmen beobachteten, am ehesten generalisiert tonisch-klonischen Anfällen. Die Patientin hatte sich dort initial aufgrund von Dyspnoe und einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei bekannter HIV-Infektion im Stadium des akquirierten Immun-Defizienz-Syndroms (AIDS) in Behandlung befunden. Im initialen EEG zeigte sich ein non-convulsiver Status epilepticus rechts-hemisphärisch bei rezidivierenden Anfallsmustern rechts parietooccipital (►Abb. 1a), weshalb in Anbetracht einer korrelierenden strukturellen Läsion bei Zustand nach zerebraler Toxoplasmaose rechts parietal von einer strukturellen Ätiologie des Status epilepticus ausgegangen wurde. Durch Gabe von 2 mg Midazolam i.v. konnte ein kurzes Sistieren der elektroenzephalografischen Anfallsaktivität erreicht werden (►Abb. 1b). Im kurzfristigen Verlauf von wenigen Minuten kam es jedoch zu einem Rezidiv des Statusmusters (►Abb. 1c), weshalb eine Therapieeskalation mittels erneuter Benzodiazepingabe und Schnellaufsättigung von Levetiracetam und Lacosamid erfolgte. Bei im EEG weiterhin anhaltender Sta-

tusaktivität wurde die Patientin auf eine Überwachungsstation mit kontinuierlichem kardiorespiratorischem Monitoring sowie täglichen EEG-Kontrollen verlegt.

Aufgrund der Schwere und Summe der Vorerkrankungen erfolgte in Rücksprache mit der Familie der Patientin sowie gemäß des mutmaßlichen Patientenwillens trotz des jungen Alters zunächst keine weitere intensivmedizinische Therapieeskalation mittels Intubationsnarkose und EEG-gesteuerter Burst-Suppression. Vielmehr wurde sich für eine weitere Eskalation der Antikonvulsiva entschieden. Unter einer Vierfachtherapie aus Levetiracetam (4.000 mg/Tag), Lacosamid (600 mg/Tag), Perampanel (12 mg/Tag) und Topiramamat (100 mg/Tag) sowie festem Benzodiazepin-Schema (Lorazepam 4 × 0,5 mg/Tag) gelang es schließlich, den Status epilepticus anhaltend zu durchbrechen. Im Verlaufs-EEG zeigte sich eine schwere diffuse Enzephalopathie ohne Hinweise auf eine gesteigerte zerebrale Erregbarkeit (►Abb. 1d). Die weitere Differenzialdiagnostik mittels Bildgebung sowie breiter Serum- und Liquoranalyse verblieb negativ, sodass die Patientin in die erstbehandelnde Klinik rückverlegt werden konnte.



1 EEG-Verlauf einer 40-jährigen Patientin mit initial Nachweis eines non-convulsiven Status epilepticus mit rhythmischen Sharp-Waves rechtshemisphärisch (a), der sich nach Gabe von Benzodiazepinen kurzzeitig durchbrechen ließ (b), dann jedoch wieder rezidivierte (c). Unter fünffacher antikonvulsiver Medikation sistierte der Status epilepticus im Verlaufs-EEG, welches lediglich eine schwere diffuse Enzephalopathie ohne Hinweise auf eine gesteigerte zerebrale Erregbarkeit zeigt (d).

© A. Strzelczyk et al. (4)

## T1 Das Stufenkonzept der Behandlung des Status epilepticus (mod. nach [2, 18])

Stufe	Zeit seit Beginn	Bezeichnung	Definition	Substanzgruppen
1	0–5 Minuten	epileptischer Anfall, drohender Status epilepticus	Anfall mit > 5 Minuten Dauer oder Anfallsserie innerhalb von 30 Minuten mit anhaltender Bewusstseinsstörung	Benzodiazepine
2	5–60 Minuten	etablierter Status epilepticus	Anfall > 30 Minuten Dauer oder mehrere kürzere Anfälle ohne komplette Wiedererlangung des Bewusstseins	Antikonvulsiva
3	> 60 Minuten	refraktärer Status epilepticus (RSE)	fehlender Therapieerfolg nach Gabe von mindestens 2–3 Antikonvulsiva	Narkotika
4	> 24 Stunden	superrefraktärer Status epilepticus (SRSE)	fehlender Therapieerfolg trotz Gabe von Anästhetika oder Statusrezidiv nach Absetzen der Anästhetika	Narkotika, Steroide, Immunsuppression, ketogene Diät, orale Antikonvulsiva

## T2 Leitliniengerechte stufengerechte Therapie des Status epilepticus im Erwachsenenalter (mod. nach [2])

Stufe	I drohender Status epilepticus	II etablierter Status epilepticus	III refraktärer Status epilepticus	IV superrefraktärer Status epilepticus
Setting	Monitoring wünschenswert	kardiorespiratorisches Monitoring	Intensivstation	Intensivstation
Therapieoptionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Lorazepam i. v. 0,1 mg/kg max. 4 mg/Bolus<sup>a</sup></li> <li>▶ Diazepam i. v. 0,15–0,2 mg/kg max. 10 mg/Bolus<sup>a,b</sup></li> <li>▶ Clonazepam i. v. 0,015 mg/kg max. 2 mg und 1 mg/Bolus<sup>a</sup></li> <li>▶ Midazolam 0,2 mg/kg i. v. max. 10 mg/Bolus<sup>a,c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Levetiracetam i. v. 60 mg/kg max. 4.500 mg in 10 Minuten</li> <li>▶ Valproat i. v. 40 mg/kg max. 3.000 mg, max. 10 mg/kg/Minute</li> <li>▶ Fosphenytoin i. v. 20 mg/kg max. 150 mg/Minute<sup>d</sup></li> <li>▶ Phenytoin i. v. 20 mg/kg max. 50 mg/Minute</li> <li>▶ Phenobarbital i. v. 15–20 mg/kg max. 100 mg/min</li> <li>▶ Lacosamid i. v. 5 mg/kg über 15–30 Minuten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Midazolam i. v. Bolus 0,2 mg/kg Erhaltungsdosis 0,1–0,5 mg/kg/Stunde<sup>e</sup></li> <li>▶ Propofol i. v. Bolus 2 mg/kg als Bolus Erhaltungsdosis 4–10 mg/kg/Stunde<sup>e</sup></li> <li>▶ Thiopental i. v. Bolus 5 mg/kg Erhaltungsdosis nach Klinik<sup>e</sup></li> </ul>	<p>Individuelle Therapieversuche bei geringer Evidenzlage mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Thiopentalnarkose</li> <li>▶ Ketaminnarkose</li> <li>▶ Volatile Narkose</li> </ul> <p>Bei Verdacht auf eine autoimmune Ätiologie ggf. immunsuppressive Therapie mittels:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ i. v.-Steroidpuls</li> <li>▶ Plasmapherese/Immunsorption</li> <li>▶ i. v.-Immunglobuline</li> </ul>

<sup>a</sup> ggf. nach fünf Minuten einmalig wiederholen, <sup>b</sup> bei nicht vorhandenem oder etablierbarem i. v.-Zugang rektale Verabreichung möglich

<sup>b</sup> bei nicht vorhandenem oder etablierbarem i. v.-Zugang intranasale oder bukkale Verabreichung möglich

<sup>c</sup> bei einem Körpergewicht < 40 kg max. 5 mg/Bolus, <sup>d</sup> in Deutschland, Österreich, Schweiz derzeit nicht verfügbar

<sup>e</sup> über mindestens 24 Stunden, Dosissteuerung nach EEG-Befund

Benzodiazepinen erfolgen, wobei Lorazepam in einer Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht (KG) mit einer Maximaldosis von 4 mg pro Bolusgabe und einer maximalen Applikationsgeschwindigkeit von 2 mg pro Minute die erste Wahl darstellt. Bei ausbleibender Wirkung und gegebener kardiorespiratorischer Stabilität kann nach fünf Minuten gegebenenfalls ein erneuter Bolus Lorazepam verabreicht werden. Wenn Lorazepam nicht zur Verfügung steht, kann auf Clonazepam 0,015 mg/kg KG, Midazolam 0,2 mg/kg KG i. v. oder Diazepam 0,15–0,2 mg/kg KG, ausgewichen werden, wobei die jeweils unterschiedlichen Halbwertszeiten, Bolusgrößen und Wiederholungsgaben zu beachten sind (►Tab. 2). Eine klinisch häufig zu beobachtende Unterdosie-

rung von Benzodiazepinen in Stufe 1 sollte vermieden werden, da diese sich negativ auf den Krankheitsverlauf und die weiter notwendigen Therapieverfahren auswirken kann [2].

### Stufe 2

Bei ausbleibendem Therapieerfolg sollte nach zehn bis spätestens 20 Minuten eine Therapieeskalation (Stufe 2, Benzodiazepin-refraktärer Status epilepticus) erfolgen, welche die i. v.-Gabe von Antikonvulsiva in adäquater Dosierung umfasst. Hierbei stellen Levetiracetam in einer Dosierung von 60 mg/kg KG infundiert über zehn Minuten oder Valproat 40 mg/kg KG mit einer maximalen Laufrate von 10 mg/kg KG die erste Wahl dar. Während Levetiracetam hier

Eine Unterdosierung von Benzodiazepinen in Stufe 1 sollte vermieden werden, da sie sich negativ auf den Krankheitsverlauf und die weiter notwendigen Therapieverfahren auswirken kann.

T3 Dosierung und alternative Applikationswege von Benzodiazepinen bei pädiatrischen Patienten mit Status epilepticus (mod. nach [18])

Medikament	i. v.-Einzeldosis	alternative Verabreichungswege	Maximaldosis	Halbwertszeit	Interaktionspotenzial
Midazolam	0,1–0,3 mg/kg	bukkal, bei einem Alter von ▶ 3 Monate bis < 1 Jahr: 2,5 mg ▶ 1 Jahr bis < 5 Jahre: 5,0 mg ▶ 5 Jahre bis < 10 Jahre: 7,5 mg ▶ ≥ 10 Jahre: 10 mg intranasal, bei einem Alter von: ▶ < 10 Jahre: 2,5 mg ▶ ≥ 10 Jahre: 5,0 mg	20 mg	3–4 Stunden	niedrig
Lorazepam	0,1 mg/kg	sublingual: ▶ Schmelztablette <sup>a</sup> : 1–2,5 mg	5 mg	12–16 Stunden	niedrig
Clonazepam	0,001–0,005 mg/kg	–	3 mg	30–40 Stunden	hoch
Diazepam	0,15 mg/kg	rektal: ▶ Körpergewicht < 15 kg: 5,0 mg ▶ Körpergewicht ≥ 15 kg: 10 mg	20 mg	20–100 Stunden	hoch

<sup>a</sup> Wirkeintritt nach circa 20 Minuten

Sollte der Status epilepticus trotz Gabe von Benzodiazepinen und Antikonvulsiva nach 30–60 Minuten seit Beginn nicht durchbrochen sein, muss von einem refraktären Status epilepticus ausgegangen werden

sogar bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion unproblematisch appliziert werden kann, sollte bei Valproat neben der Gefahr einer akuten Exazerbation metabolischer Störungen bei Leberinsuffizienz mit Gefahr einer Hyperammonämie oder Mitochondriopathien vor allem bei Frauen in gebärfähigem Alter das hohe teratogene Potenzial des Antikonvulsivums bedacht werden. Alternativ kann Fosphenytoin in einer Dosierung von 200 mg/kg KG (aktuell in Deutschland, Österreich und der Schweiz jedoch nicht verfügbar), Phenytoin in einer Dosierung von 20 mg/kg KG, Phenobarbital in einer Dosierung von 15–20 mg/kg KG oder Lacosamid in einer Dosierung von 5 mg/kg KG (in der Regel fixe Dosierung beim Erwachsenen mit 400 mg) über 15–20 Minuten infundiert werden. Aufgrund der im Vergleich zu Phenobarbital fehlenden Toleranzentwicklung sowie der deutlich geringeren Auswirkungen auf Blutdruck und Herzfrequenz im Vergleich zu Phenytoin und Fosphenytoin hat sich Lacosamid mittlerweile als praktikable Alternative oder Ergänzung zu Levetiracetam und Valproat in Stufe 2 der Status-Therapie etabliert. Hier besteht auch bei kardialer Vorerkrankung, Einnahme anderer Natriumkanalblocker oder einem höhergradigen AV-Block eine relative Kontraindikation. Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen ist bei Stufe 2 eine Überwachung mittels kardiorespiratorischen Monitorings obligat [2]. Nähere Informationen zur Dosierung und Applikation der Antikonvulsiva sind in ▶Tab. 2 aufgeführt.

**Stufe 3**

Sollte der Status epilepticus trotz Gabe von Benzodiazepinen und Antikonvulsiva nach 30–60 Minuten seit Beginn nicht durchbrochen sein, muss von einem refraktären Status epilepticus ausgegangen werden. Leitliniengerecht ist nun eine Eskalation der Therapie auf Stufe 3 im intensivmedizinischen Setting mittels Intubationsnarkose zu empfehlen, wobei auf Hypnotika mit antikonvulsivem Effekt zurück-

gegriffen wird, wie zum Beispiel Midazolam, Propofol oder Thiopental. Neben einer adäquaten initialen Bolusgabe ist hierbei vor allem auf eine ausreichend hohe, perfusorgesteuerte Erhaltungsdosis zu achten. Ziel der Sedierung sollte ein Burst-Suppression-Muster im EEG sein, das für 24 Stunden unter EEG-Kontrolle aufrechterhalten werden sollte [2, 8]. Gängige Bolus- und Dosierungsempfehlungen finden sich in ▶Tab. 2.

**Stufe 4**

Im Fall eines erneuten klinischen oder elektroenzephalografischen Status epilepticus nach Reduktion der Analgosedierung ist von einem superrefraktären Status epilepticus auszugehen und Stufe 4 der Therapieempfehlungen erreicht. Im Vergleich zu den Stufen 1–3 ist die Evidenz für Behandlungsmethoden des superrefraktären Status epilepticus sehr begrenzt. Soweit möglich sollte eine kausale Therapie der Ursache erfolgen, zum Beispiel Infektbehandlung oder Elektrolytausgleich. Soweit eine autoimmune Genese vermutet wird, kann probatorisch eine Behandlung mit Steroiden oder eine Immunadsorption beziehungsweise Plasmapherese erwogen werden, wobei auch hier kaum belastbare Evidenz vorhanden ist. Alternativ kann eine ketogene Diät zur Reduktion des zerebralen Funktionsstoffwechsels begonnen oder eine längere Sedierung mittels Thiopental, Ketamin oder eine volatile Narkose mittels Isofluran erwogen werden (▶Tab. 2). Eine therapeutische Hypothermie oder der Einsatz von Neurosteroiden wie Allopregnanolon/Brexanolon ist auf dem Boden der aktuellen Datenlage nicht zu rechtfertigen [2]. Ob und wie weit sich neuere Medikamente wie zum Beispiel Brivaracetam in der Behandlung des Status epilepticus durchsetzen werden, bleibt trotz vielversprechender Resultate noch zu beobachten [9, 10, 11, 12].

Aufgrund der hohen Mortalität des superrefraktären Status epilepticus von bis zu 40 % sowie eines längeren Intensivaufenthalts mit gegebenenfalls Tra-

## T4 Dosierung von Antikonvulsiva bei pädiatrischen Patienten mit Status epilepticus (mod. nach [18])

Medikament	i. v.-Dosierung	i. v.-Applikation	Maximale Flussrate	Halbwertszeit (Stunden)	Ziel-Serumkonzentration	Cave
Phenobarbital	10 mg/kg	Bolusinjektion	-	60–150	30–50 µg/ml	schwere Gewebetoxizität
Phenytoin	15–20 mg/kg	Kurzinfusion	über 30 Minuten	20–60	20–25 µg/ml	schwere Gewebetoxizität
Valproat	30 mg/kg	Infusion	10 mg/kg/Minute	12–16	100–120 µg/ml	Mitochondriopathie, Hyperammonämie
Levetiracetam <sup>a</sup>	30–60 mg/kg	Infusion	500 mg/Minute	6–8	-	psychobehaviorale Effekte
Lacosamid <sup>a</sup>	10 mg/kg	Kurzinfusion	über 15 Minuten	13	-	höhergradiger AV-Block
Brivaracetam <sup>a</sup>	100–200 mg	Bolusinjektion	-	8–9	-	fragliche psychobehaviorale Effekte

<sup>a</sup> nicht für die Behandlung des Status epilepticus bei Kindern und Jugendlichen zugelassen

## T5 Therapieoptionen für Patienten mit Status epilepticus in einem palliativen Therapiekonzept (mod. nach [9])

Medikament	Bolusgabe	Erhaltungstagesdosis	Dosierungsintervall	Verbreichungswege	relevante Aspekte
Brivaracetam <sup>a</sup>	100–200 mg	100–200 mg	1–0–1–0	p. o., i. v.	behaviourale Veränderungen
Oxcarbazepin <sup>a</sup>	600–1.200 mg	1.200–1.800 mg	1–0–1–0	p. o.	Hyponatriämie
Perampanel <sup>a</sup>	8–12 mg	8–12 mg	0–0–0–1	p. o.	Schwindel
Stiripentol <sup>a</sup>	2.000–3.000 mg	3.000–4.000 mg	1–0–1–0	p. o.	hohe Therapiekosten
Topiram <sup>a</sup>	400 mg	400–600 mg	1–0–1–0	p. o.	Azidose, Hyperammonämie
Zonisamid <sup>a</sup>	200–300 mg	200–600 mg	1–0–1–0	p. o.	Ataxie, Hautausschlag

<sup>a</sup> nicht für die Behandlung des Status epilepticus im Erwachsenenalter zugelassen (individueller „off-label-use“)  
In alphabetischer Ordnung

cheotomie und längerer Beatmungspflichtigkeit ist es sinnvoll, bereits früh den mutmaßlichen Patientenwillen zu eruieren und gegebenenfalls Therapielimitierungen mit den Angehörigen, Vorsorgebevollmächtigten oder gesetzlichen Betreuern der Patienten individuell zu besprechen [9, 13, 14].

### Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche stellen in der Behandlung des Status epilepticus eine besondere Patientengruppe dar, da insbesondere bei kleinen Kindern häufiger respiratorische Probleme zu beobachten sind und aufgrund der zum Teil schwierigen Venenverhältnisse sowie Agitation und motorischer Unruhe häufig eine initiale intravenöse Applikation von Medikamenten deutlich schwieriger ist. Neben zum Teil abweichenden Dosierungen der Benzodiazepine und Antikonvulsiva der Stufe 1 und 2 sollte vor allem die alternative intranasale Gabe mittels Vernebler (Mucosal Administration Device, MAD), intramuskuläre Verabreichung bei Status epilepticus sowie eine bukkale beziehungsweise rektale Gabe von Benzodiazepinen bei Anfallsereihen oder Häufungen erwogen werden. Hierbei scheint bei noch nicht etabliertem intravenösem Zugang die intranasale Gabe von Midazolam mit einem Wirkeintritt von circa zwei bis fünf Minuten eine der schnellsten und minimal-invasivsten Verabreichungsformen zu sein. Der Wirkeintritt von intramuskulär verabreichtem Midazolam ist mit zwei Minuten zwar kürzer, jedoch ist die Applikation aufwendiger und invasiver, insbesondere für medizinische Laien daher ungeeignet [15, 16, 17]. Gängige substanzspezifische Dosierungen und Applikati-

onswege inklusive Halbwertszeiten und Interaktionspotenzialen sind in ▶Tab. 3 aufgelistet [18].

Auch bei Kindern und Jugendlichen werden in Stufe 2 vor allem Phenobarbital, Phenytoin und Valproat eingesetzt, wobei in letzter Zeit ein Anstieg des „Off-label“-Gebrauchs von Levetiracetam, Lacosamid und Brivaracetam zu beobachten ist. In der Pädiatrie kommt zudem der Spiegelkontrolle der genannten Medikamente eine größere Rolle zu. Die Behandlungsoptionen in der Stufe 2 des Status epilepticus bei Kindern und Jugendlichen ist in ▶Tab. 4 zusammengefasst. Da sich die Therapiestufen 3 und 4 bei Kindern und Jugendlichen nicht relevant von dem bereits beschriebenen Prozedere bei Erwachsenen unterscheiden, wird an dieser Stelle nicht erneut hierauf eingegangen [18].

### Patienten mit palliativem Konzept oder Therapielimitierungen

In einer zunehmend alternden und multimorbiden Gesellschaft steht auch die moderne neurologische Akut- und Intensivmedizin immer häufiger vor dem Problem der ethisch-moralischen Vertretbarkeit von invasiven und intensivmedizinischen Maßnahmen bei schwer vorerkrankten Patienten. Zudem nimmt die Akzeptanz von Patientenverfügungen und Vorsorgevollmachten erfreulicherweise zu, was mehr und mehr eine informierte und patientenorientierte Entscheidung über Therapielimitationen oder ein palliatives Therapiekonzept erlaubt. Bei dieser Gruppe von Patienten fallen gängige Therapieoptionen der Stufe 2 weg, wie zum Beispiel Valproat bei Patienten mit Leberfunktionsstörung oder Phenytoin, Phenobarbital und Lacosamid bei schwer kardial

Bei Kindern und Jugendlichen sollte neben zum Teil abweichenden Dosierungen der Benzodiazepine und Antikonvulsiva der Stufe 1 und 2 vor allem die alternative intranasale Gabe mittels Vernebler, intramuskuläre Verabreichung bei Status epilepticus sowie eine bukkale oder rektale Gabe von Benzodiazepinen bei Anfallsereihen oder Häufungen erwogen werden.

Bei schwer vorerkrankten Patienten fallen gängige Therapieoptionen der Stufe 2 weg.

Trotz niedriger Evidenz kann hier jedoch auf andere

Antikonvulsiva ausgewichen werden, die überwiegend enteral, aber zum Teil auch parenteral in unterschiedlichen Darreichungsformen verabreicht werden können.

vorerkrankten Patienten. Zudem sind auch eine intensivmedizinische Behandlung und Intubation häufig nicht mehr gewünscht oder aus medizinischen Gründen nicht vertretbar. Trotz niedriger Evidenz kann hier jedoch auf andere Antikonvulsiva ausgewichen werden, die überwiegend enteral, aber zum Teil auch parenteral in unterschiedlichen Darreichungsformen verabreicht werden können. Hierbei haben sich neben Brivaracetam auch Oxcarbazepin, Perampanel, Stiripentol, Topiramid und Zonisamid etabliert [19, 20, 21, 22, 23], welche jeweils substanzspezifische Besonderheiten in Dosierung und Verträglichkeit aufweisen, die in ▶Tab. 5 zusammengefasst sind. Alternativ kann auch hier eine ketogene Diät oder eine intravenöse Magnesiumsubstitution als individueller Therapieversuch erwogen werden [9, 24].

Eine weitere Besonderheit stellt die Therapie des Status epilepticus oder von Anfallsreihen am Lebensende oder im Hospiz beziehungsweise in der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) dar. Auch hier hat sich die enterale Gabe von Antikonvulsiva sowie eine Basistherapie mit oral, intranasal, bukkal oder rektal verabreichten Benzodiazepinen im praktischen Alltag etabliert, wenn dies auch nur teilweise durch Leitlinien oder Empfehlungen von Fachgesellschaften empfohlen wird. Analog zu den allgemeinen Prinzipien der palliativen Versorgung sollte hier immer der Fokus auf einer Minderung des subjektiven Leids des Patienten mit dem Ziel einer Verbesserung der kurz- und mittelfristigen Lebensqualität liegen und jede Maßnahme auf ihre Angemessenheit im Therapiekonzept geprüft werden [9].

### Fazit für die Praxis

Der Status epilepticus stellt einen zeitkritischen und akut behandlungsbedürftigen neurologischen Notfall dar, dessen Therapie sich nach dem Stufenkonzept der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie richten und mit der intravenösen Gabe von Benzodiazepinen beginnen sollte. Bei Kindern und Jugendlichen mit Status epilepticus sind zum Teil abweichende Dosierungen zu beachten und, gerade bei Anfallsreihen oder schlechten Venenverhältnissen, auch alternative Applikationsformen der Benzodiazepingabe zu erwägen.

Bei fehlender Statusdurchbrechung sollten im Anschluss intravenöse Antikonvulsiva zunächst in Mono-, dann in einer Zwei- bis Dreifachkombination eingesetzt werden.

Bei einer Dauer von über 60 Minuten und weiterhin therapierefraktärem Verlauf ist der Einsatz von Narkotika in einem intensivmedizinischen Setting mit Intubation unter EEG-Kontrolle mit dem Ziel einer Burst-Suppression für mindestens 24 Stunden zu erwägen, soweit keine Kontraindikationen für eine intensivmedizinische Therapie mit Intubation und Beatmung bestehen.

Für Patienten im palliativen Therapiesetting oder mit einer festgelegten Therapielimitation kann auf

weitere intravenöse oder oral verfügbare Antikonvulsiva ausgewichen werden.

Für die Behandlung des superrefraktären Status epilepticus existiert bis dato keine verlässliche Evidenz in Bezug auf bestimmte Medikamente oder Verfahren; hier muss der Off-label-Einsatz von weiteren Antikonvulsiva, Narkotika, einer immunsuppressiven Therapie oder einer ketogenen Diät individuell erwogen werden.

### Literatur

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S 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
2. Rosenow F, Weber J et al. Status epilepticus im Erwachsenenalter. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2020; Online: www.dgn.org/leitlinien.
3. Leitinger M, Trinka E, Zimmermann G, Granbichler CA, Kobulashvili T, Siebert U. Epidemiology of status epilepticus in adults: Apples, pears, and oranges – A critical review. *Epilepsy Behav* 2020;103(Pt A):106720
4. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512–21
5. Leitinger M, Trinka E. Nonkonvulsiver Status epilepticus. *Z Epileptol* 2018;31:240–4
6. Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are non-convulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav* 2015;49:203–22
7. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Ruegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus – A Systematic Review. *Critical care medicine* 2018;46(1):138–45
8. Muhlhofer WG, Layfield S, Lowenstein D, Lin CP, Johnson RD, Saini S, et al. Duration of therapeutic coma and outcome of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2019;60(5):921–34
9. Willems LM, Bauer S, Jahnke K, Voss M, Rosenow F, Strzelczyk A. Therapeutic Options for Patients with Refractory Status Epilepticus in Palliative Settings or with a Limitation of Life-Sustaining Therapies: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2020;34(8):801–26
10. Willems LM, Bauer S, Rosenow F, Strzelczyk A. Recent advances in the pharmacotherapy of epilepsy: brivaracetam and perampanel as broad-spectrum antiseizure drugs for the treatment of epilepsies and status epilepticus. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20(14):1755–65
11. Santamarina E, Parejo Carbonell B, Sala J, Gutierrez-Viedma A, Miro J, Asensio M, et al. Use of intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicenter registry. *Epilepsia* 2019;60(8):1593–601
12. Strzelczyk A, Steinig I, Willems LM, Reif PS, Senft C, Voss M, et al. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus with brivaracetam: A cohort study from two German university hospitals. *Epilepsy Behav* 2017;70:177–81
13. Guterma EL, Betjemann JP, Aimetti A, Li JW, Wang Z, Yin D et al. Association Between Treatment Progression, Disease Refractoriness, and Burden of Illness Among Hospitalized Patients With Status Epilepticus. *JAMA neurology* 2021;78(5):588–95
14. Strzelczyk A, Ansorge S, Hapfelmeier J, Bonthapally V, Erder MH, Rosenow F. Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: A population-based study from Germany. *Epilepsia* 2017;58(9):1533–41

15. Kay L, Merkel N, von Blomberg A, Willems LM, Bauer S, Reif PS et al. Intranasal midazolam as first-line in-hospital treatment for status epilepticus: a pharmaco-EEG cohort study. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6(12):2413–25
16. Arya R, Kothari H, Zhang Z, Han B, Horn PS, Glauser TA. Efficacy of nonvenous medications for acute convulsive seizures: A network meta-analysis. *Neurology* 2015;85(21):1859–68
17. Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, Conwit R, Neurological Emergency Treatment Trials Investigators. RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial): a double-blind randomized clinical trial of the efficacy of intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam in the prehospital treatment of status epilepticus by paramedics. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 8:45–7
18. Schubert-Bast S, Strzelczyk A. Therapie des akuten konvulsiven Anfalls und Status epilepticus im Kindesalter. *Z Epileptol* 2019;32:116–25
19. Fechner A, Hubert K, Jahnke K, Knake S, Konczalla J, Menzler K et al. Treatment of refractory and superrefractory status epilepticus with topiramate: A cohort study of 106 patients and a review of the literature. *Epilepsia* 2019;60(12):2448–58
20. Strzelczyk A, Kortland LM, Knake S, Rosenow F. Stiripentol for the treatment of super-refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2015;132(6):435–9
21. Strzelczyk A, Knake S, Kalviainen R, Santamarina E, Toledo M, Willig S, et al. Perampanel for treatment of status epilepticus in Austria, Finland, Germany, and Spain. *Acta Neurol Scand* 2019;139(4):369–76
22. Hubert K, Knake S, Bauer S, Voss M, Rosenow F, Strzelczyk A. Treatment of status epilepticus with zonisamide: A multicenter cohort study of 34 patients and review of literature. *Epilepsy Behav* 2020 Aug;109:107139
23. Kellinghaus C, Berning S, Stogbauer F. Use of oxcarbazepine for treatment of refractory status epilepticus. *Seizure* 2014;23(2):151–4
24. Gronheit W, Popkirov S, Wehner T, Schlegel U, Wellmer J. Practical Management of Epileptic Seizures and Status Epilepticus in Adult Palliative Care Patients. *Front Neurol* 2018;9:595



**Dr. med. Laurent M Willems, MHBA**

Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main  
Klinik für Neurologie  
Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER), Goethe Universität Frankfurt  
Laurent.Willems@kgu.de



**Prof. Dr. med. Felix Rosenow, MHBA**

Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main  
Klinik für Neurologie  
Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER), Goethe Universität Frankfurt  
Felix.Rosenow@kgu.de



**Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, MHBA**

Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main  
Klinik für Neurologie  
Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER), Goethe Universität Frankfurt  
Schleusenweg 2–16, 60528 Frankfurt am Main  
strzelczyk@med.uni-frankfurt.de

### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen. Sie legen folgende potenzielle Interessenkonflikte offen: F. Rosenow gibt Honorare von Arvelle Therapeutics, Eisai GmbH, GW Pharmaceuticals companies, UCB, medical an. Zudem erhält er Forschungsförderungen durch DFG, BMBF, EU und die Hessischen Ministerien für Wissenschaft und Kunst und für Soziales in Integration. A. Strzelczyk gibt Honorare oder Forschungsförderung von Arvelle Therapeutics, Desitin Arzneimittel, Eisai, GW Pharmaceuticals companies, Marinus Pharmaceuticals, UCB, UNEEG medical und Zogenix an.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags durch zwei unabhängige Gutachten geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung.

Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

## Leitliniengerechte Therapie des Status epilepticus

FIN gültig bis 25.05.2022:

IN22N4ce

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent\*in von SpringerMedizin.de
- als registrierte\*r Abonnent\*in dieser Fachzeitschrift
- als Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- zeitlich begrenzt unter Verwendung der abgedruckten FIN.



Dieser CME-Kurs ist auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie die FIN oder den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

**? Welche der folgenden Wirkstoffgruppen stellt nach Leitlinie die erste Therapieoption des Status epilepticus dar?**

- Antikonvulsiva
- Analgetika
- Muskelrelaxanzien
- Benzodiazepine
- Antibiotika

**? Ab welcher Dauer eines generalisiert tonisch-klonischen Anfalls mit Bewusstseinsverlust ist gemäß Leitlinie von einem Status epilepticus auszugehen?**

- 5 Minuten
- 10 Minuten
- 15 Minuten
- 20 Minuten
- 25 Minuten

**? Wie ist ein superrefraktärer Status epilepticus definiert?**

- Ein Status epilepticus mit einer Dauer von über 30 Minuten.
- Ein Status epilepticus, der nicht nach Benzodiazepingabe sistiert.
- Ein Status epilepticus, der trotz Analgosedierung persistiert.
- Ein Status epilepticus, der trotz Gabe von zwei Antikonvulsiva persistiert.
- Ein Status epilepticus mit einer Dauer von über 60 Minuten.

**? Welche der folgenden alternativen Verabreichungsformen für Benzodiazepine beim Status epilepticus weist den schnellsten Wirkeintritt bei zugleich minimaler Invasivität auf?**

- Intranasale Applikation mittels Zerstäuber
- Bukkale Applikation mittels Fertigspritze
- Rektale Applikation mittels Rektiole
- Transdermal mittels Matrixpflaster
- Oral mittels Schmelztabletten

**? Welche der folgenden Therapieformen beziehungsweise Medikamentengruppen eignet sich *nicht* für die Behandlung von Patienten in therapielimitiertem, Hospiz- oder spezialisiertem ambulanten Palliativversorgungs-Setting?**

- Benzodiazepine
- Antikonvulsiva
- Ketogene Diät
- Magnesiumsubstitution
- Volatile Narkose

**? Welcher der folgenden Aspekte gehört *nicht* zu den Salzburg-Kriterien, die zur Diagnose des non-convulsiven Status epilepticus Anwendung finden?**

- Frequenz der periodischen Entladungen > 2,5/Sekunde
- Räumlich-zeitliche Ausbreitung der periodischen Aktivität

- Zeitliche Assoziation der periodischen Aktivität mit subtilen klinischen Phänomenen
- Ansprechen von Klinik und EEG auf Antikonvulsiva oder Benzodiazepine
- Rhythmische motorische Entäußerungen mit passendem EEG-Korrelat

**? Wie hoch ist die Mortalität des superrefraktären Status epilepticus in Europa?**

- 20 %
- 40 %
- 60 %
- 80 %
- 100 %

**? Welche der folgenden Ätiologien des Status epilepticus findet sich *nicht* in der aktuellen Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE)?**

- Strukturell
- Metabolisch
- Infektiös
- Immunvermittelt
- Genetisch

**? Welche der folgenden Aussagen zur Therapie des Status epilepticus trifft zu?**

- Der Status epilepticus stellt einen neurologischen Notfall dar, der umgehend adäquat behandelt werden muss.

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I (tutoriellement unterstützte Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter [kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de).

- Neurosteroiden sollten frühzeitig in der Therapie des Status epilepticus zum Einsatz kommen.
  - Das Evidenzlevel für Therapieverfahren des superrefraktären Status epilepticus ist hoch.
  - Jeder Patient mit refraktärem Status epilepticus sollte unabhängig von der vermuteten Ätiologie einen Steroidstoß erhalten.
  - Die therapeutische Hypothermie ist ein etabliertes Therapieverfahren des Status epilepticus.
  - Die Halbwertszeit der Antikonvulsiva in Stufe 1 und 2 beträgt bei Kindern unter zwei Stunden, weshalb eine ein- bis zweistündliche Gabe erforderlich ist.
  - Bei bereits etabliertem i. v.-Zugang kann durch die intravenöse Gabe der schnellste Wirkungseintritt erreicht werden.
  - Die Stufen 3 und 4 der Statustherapie unterscheiden sich relevant zwischen Erwachsenen und Kindern beziehungsweise Jugendlichen.
- ? Welche Aussage zur Therapie des Status epilepticus trifft zu?**
- Die Dosierung der meisten Medikamente in Stufe 1 und 2 kann ohne Berücksichtigung des Körpergewichts erfolgen.
  - Bei Kindern und Jugendlichen ist im Gegensatz zu Erwachsenen keine Zielspiegelbestimmung im Serum sinnvoll.

## Aktuelle CME-Kurse aus der Neurologie

### ► Delir nach Schlaganfall

aus: InFo Neurologie + Psychiatrie 3/2022  
 von: A. Mengel, R. Fleischmann  
 Zertifiziert bis: 22.3.2023  
 CME-Punkte: 2

### ► Sportassoziierte Schädelhirntraumata

aus: InFo Neurologie + Psychiatrie 2/2022  
 von: C. Reinsberger  
 zertifiziert bis: 22.2.2023  
 CME-Punkte: 2

### ► Neurologische Nebenwirkungen der COVID-19-Impfung

aus: InFo Neurologie + Psychiatrie 1/2022  
 von: H.-C. Diener, P. Berlit, C. Gerloff, D. Holle-Lee, T. Kurth, J. Schulz  
 zertifiziert bis: 19.1.2023  
 CME-Punkte: 2

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in das Suchfeld auf [SpringerMedizin.de/CME](http://SpringerMedizin.de/CME) eingeben. Zur Teilnahme benötigen Sie ein Zeitschriften- oder ein e.Med-Abo.

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren – ein e.Med-Abo bietet Ihnen alles, was Sie für Ihren Praxis- oder Klinikalltag brauchen: Sie erhalten Zugriff auf die Premiuminhalte von SpringerMedizin.de, darunter die Archive von 99 deutschen Fachzeitschriften. Darüber hinaus ist im Abo eine Springer-Medizin-Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Als e.Med-Abonnent\*in steht Ihnen außerdem das CME-Kursangebot von SpringerMedizin.de zur Verfügung: Hier finden Sie aktuell über 550 CME-zertifizierte Fortbildungskurse aus allen medizinischen Fachrichtungen!

Unter [www.springermedizin.de/eMed](http://www.springermedizin.de/eMed) können Sie ein e.Med-Abo Ihrer Wahl und unser CME-Angebot 14 Tage lang kostenlos und unverbindlich testen.

