

Den primären Endpunkt nach 60 Minuten erreichten 68 Patienten (47%) in der Levetiracetam-Gruppe, 53 Patienten (44%) in der Fosphenytoin-Gruppe und 56 Patienten (46%) in der Gruppe mit Valproinsäure.

Bei Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen fanden sich unter Fosphenytoin mehr Patienten mit einer bedrohlichen arteriellen Hypotonie (n=4; 3,2%). Ein Patient erlitt unter Levetiracetam eine schwerwiegende kardiale Arrhythmie. Zwischen 17% (Valproinsäure) und 26% (Fosphenytoin) der Patienten benötigten eine Intubation. Die Mortalität betrug 4,7% mit Levetiracetam, 2,4% mit Fosphenytoin und 1,6% mit Valproinsäure.

### Kommentar

Diese Investigator-initiierte Studie, die mit öffentlichen Mitteln in den Vereinigten Staaten finanziert worden war, ergibt wichtige Erkenntnisse zur Behandlung des etablierten Status epilepticus bei Kindern, Jugendlichen und

### Zulassungsstatus beachten

Beim Einsatz der genannten Pharmaka ist ihr Zulassungsstatus zu beachten:

- Nur Phenytoin parenteral ist formal zugelassen zur Behandlung des Status epilepticus (außer Absence-Status).
- Valproinsäure parenteral ist nur als Mittel der dritten Wahl für den Grand-Mal-Status zugelassen (Mittel der 1. Wahl für den Absence-Status).
- Levetiracetam ist nicht für die Behandlung des Status epilepticus zugelassen, sodass es sich um Off-Label-Use handelt.

Die verschiedenen Zulassungsinhaber könnten Anpassungen herbeizuführen versuchen.

Erwachsenen. Es ist die erste Studie, die eine größere Zahl von Kindern und Jugendlichen einschließt. Die Studie zeigt, dass alle drei parenteral verabreichten Antiepileptika Levetiracetam, Fosphenytoin und Valproinsäure wirksam sind. Auch bei der Analyse aller sekundären Endpunkte ergaben sich keine Unterschiede zwischen den drei Medikamenten. Minimale Unterschiede zeigten sich bei den schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Nachteil von Fosphenytoin ist, dass es bei einem

Paravasat zu schwerwiegenden Hautnekrosen kommen kann. Levetiracetam hat die wenigsten Interaktionen mit anderen Arzneimitteln. Mit dieser Studie stehen den Ärzten der Notaufnahme jetzt drei gleich wirksame Therapieoptionen für die Behandlung des etablierten Status epilepticus zur Verfügung.

### Quelle

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

### Chronische Migräne



## Prophylaxe mit Topiramat oder OnabotulinumtoxinA? Die FORWARD-Studie

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit einem Kommentar des Autors

**In einer offenen, randomisierten Studie war OnabotulinumtoxinA bei Patienten mit chronischer Migräne besser wirksam als Topiramat. Topiramat führte häufiger zu einem vorzeitigen Therapieabbruch wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen als OnabotulinumtoxinA.**

Die chronische Migräne ist definiert als Kopfschmerzen bei Patienten mit Migräne an mehr als 15 Tagen im Monat, von denen mindestens acht Tage die Kriterien einer Migräne nach der Definition der Internationalen Kopf-

schmerzgesellschaft erfüllen müssen. Bei der medikamentösen Migräneprophylaxe gab es bis vor Kurzem nur randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Topiramat [1] und Onabotulinum-

toxinA [2] für die Behandlung der chronischen Migräne. Eine direkte Vergleichsstudie der beiden Arzneistoffe wurde bisher nicht durchgeführt.

### Studiendesign

Bei der FORWARD-Studie handelte sich um eine randomisierte, offene, prospektive Studie, in die Patienten mit chronischer Migräne eingeschlossen wurden (Tab. 1). Die Patienten wurden entweder mit 155 Einheiten OnabotulinumtoxinA alle 12 Wochen für drei Behandlungszyklen behandelt oder mit Topiramat mit Tagesdosen zwischen 50 und 100 mg bis zur Woche 36.

Der primäre Endpunkt der Studie war der Prozentsatz der Patienten, der eine mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage in den Wochen 29 bis 32 erreichte. Nach 12 Wochen konnten die Patienten, die initial zu Topiramat ran-

Tab. 1. Studiendesign FORWARD

Indikation	Prophylaxe der chronischen Migräne
Studientyp/ Design	Randomisiert, offen, prospektiv
Patienten	282 aufgenommen
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ OnabotulinumtoxinA: 155 Einheiten alle 12 Wochen</li> <li>■ Topiramate (50 bis 100 mg/Tag)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Mindestens 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage in den Wochen 29 bis 32

domisiert worden waren, zu einer Therapie mit OnabotulinumtoxinA wechseln. Außerdem wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfasst.

**Ergebnisse**

In die Studie wurden 282 Patienten aufgenommen. Die Patienten waren im Mittel 40 Jahre alt und 85 % waren Frauen. Es bestand eine Komorbidität mit Depressionen in einer Häufigkeit von 24 %; mit Angsterkrankungen von 21 % und mit Schlafstörungen von 17 %. Die Zahl der Kopfschmerz Tage bei Einschluss in die Studie betrug 22 Tage pro Monat. 148 Patienten behielten die ursprünglich zugewiesene Therapie bis zum Studienende bei, davon 120 Patienten mit OnabotulinumtoxinA und 28 Patienten mit Topiramate.

Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren eine mangelnde Wirkung sowie unerwünschte Ereignisse (Tab. 2). 80 Patienten wechselten nach 12 Wochen von Topiramate zu OnabotulinumtoxinA.

In der primären Analyse wurden fehlende Werte durch eine Fortschreibung der Daten während der Baseline ersetzt.

Tab. 2. Ergebnisse der FORWARD-Studie [Rothrock et al.]

	OnabotulinumtoxinA	Topiramate
Therapieabbruch wegen mangelnder Wirkung	5 %	19 %
Therapieabbruch wegen UE	4 %	51 %
50%-Responderrate in der primären Analyse *	40 % (56/140)	12 % (17/142)
50%-Responderrate nach 12 Wochen in der Post-hoc-Auswertung	45,6 %	29,4 %
Unerwünschte Ereignisse	48 %	79 %

UE: Unerwünschtes Ereignis;

\*Odds-Ratio 4,9; 95%-Konfidenzintervall 2,7 bis 9,1; p < 0,001

In einer Post-hoc-Analyse werteten die Autoren die tatsächlich beobachteten Daten aus (Tab. 2).

Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen unter Topiramate waren kognitive Störungen mit 13 %, Benommenheit mit 13 % und Parästhesien mit 31 %.

**Kommentar**

Die FORWARD-Studie ist die erste große randomisierte, aber offene Studie, bei der Patienten mit chronischer Migräne vergleichend mit OnabotulinumtoxinA oder Topiramate behandelt wurden. Ein Nachteil dieser Studie ist die Option, dass Patienten der Topiramate-Gruppe nach 12 Wochen auf OnabotulinumtoxinA wechseln konnten. Bezüglich der 50%-Responderrate war OnabotulinumtoxinA signifikant wirksamer als Topiramate. Der wesentliche Unterschied lag aber in den Abbruchraten wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Wie im klinischen Alltag führt Topiramate häufig zu kognitiven Störungen, Missemphindungen und unsystematischem Schwindel. Ein erwünschter Effekt ist allerdings, dass ein Teil der Patienten Gewicht verliert. Die Datenlage zur Prophylaxe der chronischen Migräne aus randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien ist für

OnabotulinumtoxinA ungleich besser als für Topiramate. Für die Zukunft ist allerdings wichtig, dass inzwischen auch für alle vier monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor Wirksamkeitsstudien bei Patienten mit chronischer Migräne vorliegen [3]. Diese neuen monoklonalen Antikörper sind alle wirksamer als Placebo und in indirekten Vergleichen etwa genauso wirksam wie OnabotulinumtoxinA und Topiramate.

**Quelle**

Rothrock JF, et al. FORWARD study: Evaluating the comparative effectiveness of onabotulinumtoxinA and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine. *Headache* 2019;59:1700-13.

**Literatur**

1. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention: A 2016 perspective. *Headache* 2017;57:165-78.
2. Dodick DW, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-36.
3. Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalgia* 2019;39:445-58.