

## Referiert &amp; kommentiert

Für Lamotrigin und Levetiracetam konnte eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt werden. Die mütterliche Arzneimittelkonzentration war signifikant mit der Lamotrigin-Konzentration in den Kindern assoziiert (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,58;  $p < 0,001$ ). Für Levetiracetam gab es diesen Zusammenhang nicht.

## Fazit

Verglichen mit den Müttern waren die Antiepileptika-Konzentrationen in den Säuglingen wesentlich geringer, so das Fazit der Studienautoren. Die Ergebnisse sprächen daher für das Stillen von Kindern, deren Mütter Antiepileptika einnehmen. Als eine Limitation der Studie geben die Autoren die fehlenden Daten zu Arzneimittelkonzentrationen in der Muttermilch an. Sie erläutern

aber, dass die Konzentration im Blut der Kinder ein direktes Maß der Antiepileptika-Exposition ist. Es sei daher nicht notwendig, die Mengen der Substanzen in der Muttermilch zu kennen.

## Quelle

Birnbaum AK, et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. *JAMA Neurol* 2019 Dec 30. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4443.

## Epilepsie



## Behandlung des etablierten Status epilepticus

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

**Bei Patienten mit Status epilepticus, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Benzodiazepinen ansprechen, war die parenterale Gabe von Levetiracetam, Fosphenytoin oder Valproinsäure identisch bezogen auf den primären Endpunkt: Ende der epileptischen Aktivität innerhalb von 60 Minuten oder Ansprechbarkeit des Patienten.**

Die Standardtherapie des Status epilepticus ist die Gabe von Benzodiazepinen. Bei bis zu einem Drittel der Patienten sind diese aber nicht ausreichend wirksam. In diesem Stadium des etablierten Status epilepticus müssen die Patienten mit einem anderen Antiepileptikum parenteral behandelt werden. Verfügbar sind dafür unter anderem Phenytoin (in den USA auch in Form des Prodrugs Fosphenytoin), Levetiracetam und Valproinsäure.

## Studiendesign

Die Established-Status-Epilepticus-Treatment-Studie (ESETT) war eine Investigator-initiierte randomisierte, verblindete Studie an Patienten mit etabliertem Status epilepticus in der Notaufnahme in 65 US-amerikanischen Zentren (Tab. 1). Eingeschlossen wurden Patienten ab zwei Jahren, wenn eine

kumulative Dosis von Benzodiazepinen fünf Minuten nach der letzten Gabe nicht in der Lage war, den Status epilepticus zu durchbrechen. Die akzeptierten kumulativen Dosen von Benzodiazepinen waren 10 mg Diazepam, 4 mg Lorazepam oder 10 mg Midazolam für Erwachsene. Die Patienten wurden dann zu Levetiracetam, Fosphenytoin und Valproinsäure randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Unterbrechung des Status epilepticus innerhalb von 60 Minuten und eine normale Ansprechbarkeit nach 60 Minuten.

## Ergebnisse

In die Studie wurden 384 Patienten aufgenommen. 145 Patienten erhielten Levetiracetam, 118 Patienten Fosphenytoin und 121 Patienten Valproinsäure. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da eine Interimsanalyse keinen Unterschied der

drei Therapiegruppen zeigte. 10 % der Patienten hatten funktionelle Anfälle. Die Patienten waren im Schnitt 32 Jahre alt und 40 % waren Kinder und Jugendliche im Alter bis zu 18 Jahren. Der Status epilepticus bestand bis zum Studieneinschluss im Mittel eine Stunde und 60 % der Patienten hatten vor Erreichen der Notaufnahme Benzodiazepine erhalten.

**Tab. 1.** Studiendesign Established-Status Epilepticus Treatment (ESETT)

Erkrankung	Etablierter Status epilepticus
Studientyp/ Design	Randomisiert, verblindet
Patienten	384
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Levetiracetam</li> <li>■ Fosphenytoin</li> <li>■ Valproinsäure</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Unterbrechung des Status epilepticus innerhalb von 60 Minuten und eine normale Ansprechbarkeit nach 60 Minuten
Sponsor	University of Virginia
Studienregisternummer	NCT 01960075 (ClinicalTrials.gov)

## Es stand in der PPT

Pharmakotherapeutische Strategien in der Behandlung des Status epilepticus. *Psychopharmakotherapie* 2019;26:260–6.

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-