KOPFSCHMERZ-NEWS

Aktuelle Literatur zur Pathophysiologie und Behandlung von Kopfschmerzen

Herausgeber:
Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, im Auftrag der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

Autoren dieser Ausgabe:

- Prof. Dr. med. H.C. Diener, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (HCD)
- Dr. med. C. Gaul, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (CG)
- Prof. Dr. med. Dipl. Psych. G. Haag, Michael-Balint-Klinik, Hermann-Voland-Str. 10, 78126 Königsfeld im Schwarzwald (GH)
- Prof. Dr. med. K. Messlinger, Institut für Physiologie & Pathophysiologie Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstraße 17, 91054 Erlangen (KM)
- Priv.-Doz. Dr. med. Schürks, MSc Division of Preventive Medicine Brigham and Women's Hospital, 900 Commonwealth Avenue East, 3rd fl Boston, MA02215-1204 USA (MS)
- Dr. med. G. Sixt, Regionalkrankenhaus Bozen, Neurologische Abteilung, Lorenz-Böhler-Str. 5, I-39100 Bozen (GJS)
- Prof. Dr. med. A. Straube, Neurologische Klinik, Klinikum Grosshadern, Marchioninistr. 15, 81377 München (AS)

Redaktion:
Th. Zwarg, Neurologische Universitätsklinik Essen, www.kopfschmerz-news.de
• 20. Jahrgang • Nummer 1 • März 2011 • ISSN 1431-1623

Mit finanzieller Unterstützung der
1.) Firma MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar
2.) Firma Bayer Vital GmbH, Leverkusen

Das Benotungssystem lautet wie folgt:

*****	Exzellente Arbeit, die bahnbrechende Neuerungen beinhaltet oder eine ausgezeichnete Übersicht bietet
****	Gute experimentelle oder klinische Studie
***	Gute Studie mit allerdings etwas geringerem Innovationscharakter
**	Studie von geringerem klinischen oder experimentellen Interesse und leichteren methodischen Mängeln
*	Studie oder Übersicht mit deutlichen methodischen oder inhaltlichen Mängeln

Inhalt: **Seite:**

1. Migräne, Epidemiologie 3
2. Migräne, Pathophysiologie 7
3. Migräne, Akuttherapie 9
4. Migräne, Prophylaxe 15
5. Kopfschmerz vom Spannungstyp 20
6. Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch 24
7. Andere Kopfschmerzen 30

© 2011 Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
Das Werk einschließlich seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

1. Migräne, Epidemiologie

***** Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu YC, Chabriat H, Mazoyer B, Bousser MG, Dufouil C, Tzourio C. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. BMJ. 2011; 342: c7357.

Zusammenfassung:
Es ist seit langem bekannt, dass die Migräne mit Aura ein Risikofaktor für den Schlaganfall ist. Dies trifft allerdings nur für Frauen zu bei denen zusätzliche vaskuläre Risikofaktoren bestehen. Daneben gibt es eine Reihe von Studien, die gezeigt haben, dass Migräne-Patienten ein erhöhtes Risiko für Marklagerveränderungen und Hyperintensitäten in den T2-betonten MR-Bildern haben. Ob dies Konsequenzen hat für kognitive Funktionen im höheren Lebensalter war bisher nicht bekannt. Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine große prospektive Kohortenstudie in Frankreich. Die Teilnehmer wurden in den Jahren 1991 bis 1993 rekrutiert und waren zwischen 1922 und 1932 geboren. Zu Beginn nahmen 1389 Patienten an der Studie teil. Alle Teilnehmer wurden gründlich medizinisch untersucht und mussten umfangreiche Fragebögen ausfüllen. Vier Jahre nach Studieneinschluss erfolgte bei einer Nachuntersuchung ein Screening bezüglich Kopfschmerzen. An diesem Teil der Untersuchung nahmen 1188 Personen teil. Die 233 Teilnehmer, die über Kopfschmerzen berichteten, wurden dann in einem strukturierten Interview von einem Neurologen befragt und die Kopfschmerzen als nicht-migränöse Kopfschmerzen oder Migräne mit und Migräne ohne Aura klassifiziert. Zur selben Zeit wurden bei 845 Teilnehmern Kernspintomografien des Gehirns durchgeführt. Darüber hinaus wurden bei allen Teilnehmern neuropsychologische Testinstrumente wie beispielsweise der Mini-Mental State Examination Trail-Making-Test Teil A und B und andere Tests zur Funktionserfassung kognitiver Eigenschaften evaluiert. Die Studie untersuchte die Hypothese, dass Patienten mit Migräne häufiger Veränderungen in der

weißen Substanz aufweisen und auch häufiger klinisch stumme Infarkte haben.
163 Teilnehmer, dies entspricht 20,9%, berichteten über starke Kopfschmerzen, 116 Patienten hatten eine Migräne und 17 eine Migräne mit Aura. Es fand sich eine statistisch signifikante Beziehung zwischen anamnestisch erhobenen starken Kopfschmerzen und einem zunehmenden Volumen von White Matter Lesions im Marklager in der Kernspintomographie. Das Risiko war etwa um den Faktor 2 gegenüber Personen ohne Kopfschmerzen erhöht. Dieser Zusammenhang bestand allerdings nicht nur für Migräne sondern auch für nicht-migränöse Kopfschmerzen. Bei Patienten, die eine Migräne mit Aura hatten, war das Risiko von White Matter Lesions um den Faktor 12 erhöht. Es ergab sich auch eine positive Assoziation mit cerebralen Ischämien nachgewiesen in der Kernspintomografie. Diese Assoziation war für Patienten, die eine Migräne mit Aura hatten am höchsten und die meisten ischämischen Läsionen waren subkortikal in den Basalganglien und im Thalamus zu finden. Auch hier war das Risiko bei Patienten, die eine Migräne mit Aura hatten am höchsten. Es ergab sich allerdings kein Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen, Imaging-Daten und kognitiven Einschränkungen.

Kommentar:
Die in Frankreich durchgeführte populationsbezogene Studie ist sehr bemerkenswert, da sie an einer relativ großen Population prospektiv Kopfschmerzen, Imaging-Daten und kognitive Funktionen miteinander korrelierte. Wie in der holländischen CAMERA-Studie fand sich eine höhere Belastung mit White Matter Lesions bei Patienten mit Kopfschmerzen und eine erhöhte Anzahl klinisch stummer Infarkte bei Patienten mit einer Migräne mit Aura. Der Unterschied zur CAMERA-Studie ist, dass hier auch Patienten mit nicht-migränösen Kopfschmerzen untersucht wurden. Ein weiterer Unterschied zur CAMERA-Studie ist, dass die klinisch stummen Ischämien bei Patienten mit einer Migräne mit Aura sich überwiegend subkortikal und weniger im Kleinhirnstamm fanden. Beruhigend ist allerdings, dass sich die morphologischen Veränderungen im Gehirn bei Patienten mit Kopfschmerzen offenbar nicht auf kognitive Funktionen auswirken. Damit

kann Patienten mit entsprechenden Veränderungen in der Kernspintomografie die Angst vor einer früh einsetzenden vaskulären Demenz genommen werden. (HCD)

*** Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB, Skytthe A, Kyvik KO, Olesen J. Co-morbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. Cephalalgia. 2011 31:43-64.

Zusammenfassung:
Das Ziel der vorliegenden Studie war es, geschlechtsspezifische Komorbiditäten der Migräne inklusive der Subtypen Migräne mit und ohne Aura zu bestimmen. Es wurde hierzu der Dänische „Twin Omnibus 2002“ Fragebogen ausgewertet, der an über 46000 Zwillinge verschickt worden war und nach verschiedenen Erkrankungen fragte. Das mittlere Alter der Befragten war 44 Jahre, die Lebenszeitprävalenz der Migräne 17% bei Männern und 32% bei Frauen. Die „Komorbiditätslast“ der Migräne war hoch, sowohl für „etablierte Komorbiditäten“ wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Epilepsie und atopische Krankheitsbilder als auch für „neue Komorbiditäten“ wie Nierensteine. Die meisten Migräne-Komorbiditäten scheinen bei Frauen häufiger als bei Männern aufzutreten und eine stärkere Assoziation mit der Migräne mit Aura als mit der Migräne ohne Aura zu zeigen.

Kommentar:
Es ist keineswegs neu, dass die Migräne mit zahlreichen Komorbiditäten assoziiert ist. Die meisten Untersuchungen und besten Belege gibt es hierzu für den ischämischen Schlaganfall (1), Depression/Angst (2) und andere Schmerzsyndrome (3). Ebenfalls scheinen aber Asthma und Epilepsie bei Migränepatienten häufiger als bei Nicht-Migränikern aufzutreten. Alle diese Assoziationen zeigten sich auch in der vorliegenden Studie. Eher neu und vielleicht auch überraschend sind da zum Beispiel Assoziationen mit Schilddrüsenerkrankungen und Nierensteinen. Der besondere Wert dieser Studie liegt zum einen in der grossen Zahl der Untersuchten und in dem bevölkerungsbasierten Ansatz. Dass es sich hier nur um Zwillinge handelt, mag ein gewisse Einschränkung bedeuten, aber für einige Erkrankungen hatten die Autoren gezeigt, dass diese repräsentativ für die Dänische Bevölkerung

sind. Schade ist, dass keine Daten zu psychiatrischen Krankheitsbildern vorliegen. Ferner sind bei der Methodik einige Punkte zu bemängeln. Es wurden nur krude Assoziationen untersucht, wobei viele der Krankheitsbilder miteinander korreliert sind - wie die Autoren selbst einräumen. Es lässt sich also nicht sagen, ob Erkrankung A nur eine Assoziation mit der Migräne zeigt, da Erkrankung B mit Migräne assoziiert ist und Erkrankung A und B häufig gemeinsam auftreten. Das trifft insbesondere auf zahlreiche Schmerzsyndrome zu. Ein weiterer Kritikpunkt liegt im gewählten Signifikanzniveau. Der gewählte P-Wert < 0,001 erscheint arbiträr. Einerseits führen die Autoren aus, eine Bonferroni Korrektur gerade wegen der Korrelation zwischen den Krankheiten nicht vornehmen zu wollen. Andererseits erklären sie, dass dieser P-Wert für über 500 Vergleiche ausreicht. Für unabhängige Vergleiche stimmt das nicht und wenn Korrelationen angenommen werden, ist die Herleitung unklar.

Zusammenfassend scheint die Studie im selben Grundtenor wie andere Studien zu unterstreichen, dass die Migräne mit einer ganzen Reihe von unterschiedlichen Krankheitsbildern gehäuft gemeinsam auftritt. Das sollte im klinischen Alltag berücksichtigt werden. Dies passt am besten zum Prinzip geteilter gemeinsamer (genetischer und/oder umweltbedingter) Suszeptibilitätsfaktoren und steht vermutlich auch mit dem breiten klinischen Spektrum der Migräne in Beziehung. (MS)

1. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. British Medical Journal. 2009;339:b3914. doi:10.1136/bmj.b3914.

2. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. Current Opinion in Neurology. 2005;18:305-10.

3. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. The comorbidity of headache with other pain syndromes. Headache. 2006;46:1416-23.

2. Migräne, Pathophysiologie

**** Asghar MS, Hansen AE, Kapijimpanga T, van der Geest RJ, van der Koning P, Larsson HB, Olesen J, Ashina M. Dilation by CGRP of middle meningeal artery and reversal by sumatriptan in normal volunteers. Neurology 2010;75:1520-1526.

Zusammenfassung:
Das Neuropeptid Calcitonin gene-related peptide (CGRP) spielt in der Pathophysiologie von trigeminovaskulären Kopfschmerzen eine wichtige Rolle. Es wird bei der Aktivierung trigeminaler Afferenzen freigesetzt und übt eine starke vasodilatatorische Wirkung auf intrakranielle Arterien aus. Die Autoren der vorliegenden Studie nutzten die modernen Möglichkeiten der Magnetresonanz-(NMR-) Angiographie um bei 18 gesunden Versuchspersonen die Veränderungen des Durchmesser der A. cerebri media (MCA) und der A. meningea media (MMA) nach 20-minütiger i.v. Infusion von 1,5 µg/min humanem aCGRP (im Wechsel mit Placebo) zu beobachten. Diese CGRP-Dosis verursacht keinen wesentlichen Blutdruckabfall im Sinne einer systemischen Vasodilatation, löst aber bei Migränepatienten mit Aura verzögerte Kopfschmerzen aus (Hansen et al., Cephalalgia 30:1179-86, 2010). Als „therapeutische“ Maßnahme bekamen die Versuchspersonen 45 min nach Beginn der CGRP-Infusion eine s.c. Injektion von 6 mg Sumatriptan. Die Infusion von CGRP führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Vasodilatation der MMA aber nicht der MCA. Sumatriptan bewirkte eine deutliche Vasokonstriktion der MMA und eine geringe Kontraktion der MCA, wobei dieser Unterschied noch klarer ausfiel, wenn vorher CGRP infundiert wurde. CGRP, aber nicht Placebo, führte nach 40 min zu leichten Kopfschmerzen mit einer mittleren Intensität von 1 auf einer Skala von 1-10.

Kommentar:
Die Diskussion, inwieweit die Vasodilatation selbst (im Sinne der alten vaskulären Hypothese) ursächlich für den Kopfschmerz ist, wurde durch die therapeutische Wirkung der neuen CGRP-Rezeptorantagonisten (z.B. Telcagepant) bei Migräne wieder-

belebt. Früher wurde diese Hypothese unter anderem durch die vasokonstriktorische Wirkung der Triptane als mutmaßliche therapeutische Wirkung bei Migräne unterstützt. Bisher gab es aber keine Möglichkeit, vasomotorische Vorgänge in der intakten Dura mater encephali des Menschen sichtbar zu machen, wo sich nach experimentellen Befunden die entscheidenden nozizeptiven Prozesse bei der Kopfschmerzentstehung abspielen. Neuerdings wurde es mit Hilfe moderner Verfahren der Bildgebung möglich, intrakranielle Gefäße von wenigen Millimetern Durchmesser in vivo mit ausreichender Zeitauflösung zu vermessen. Die vorliegende Arbeit ist nicht die erste Pionierleistung auf dem Gebiet der NMR-Angiographie meningealer Arterien. Die Arbeitsgruppe von M. Ferrari zeigte mit dieser Technik, dass sich bei durch Nitroglycerin ausgelösten Migräneattacken die A. meningea media in ihrem Durchmesser nicht wesentlich verändert (Schoonman et al., Brain 2008;131:2192-200), und eine japanische Arbeitsgruppe kam zu der gleichen Aussage beim Fall einer spontanen Migräneattacke (Nagata et al., Inter. Med. 2009;48:2133-35). Es deutet also einiges darauf hin, dass es bei Migräne gar nicht notwendigerweise zu einer relevanten Vasodilatation meningealer Arterien kommt. Dennoch ist die vorliegende Studie in mehrerer Hinsicht recht aufschlussreich. Zum einen trat eine deutliche Vasodilatation durch CGRP nur bei der MMA und nicht bei der MCA auf, weil i.v. appliziertes CGRP nicht durch die Blut-Hirnschranke tritt, um die CGRP-Rezeptoren der glatten Gefäßmuskelzellen zu erreichen. Obwohl man dies hätte erwarten können, zeigt es noch einmal deutlich, dass nicht zirkulierendes sondern bestenfalls perivaskulär freigesetztes CGRP zur intrazerebralen Vasodilatation beiträgt. Es soll an dieser Stelle auf einen groben Fehler im Abstract der Arbeit aufmerksam gemacht werden, den die Gutachter nicht hätten übersehen dürfen: Dort wird geschlussfolgert, dass CGRP nur *extrakranielle* Gefäße dilatiert. Die MMA ist jedoch ein *intrakranielles*, freilich kein *intrazerebrales* Gefäß mit einer intakten Blut-Hirnschranke, was die Autoren wohl meinen. Die weitgehend selektive vasokonstriktorische Wirkung von Sumatriptan auf die MMA ist ebenfalls durch die fehlende

Blut-Hirnschranke zu erklären. Wenn also die Vasokonstriktion Teil der therapeutischen Wirkung von Sumatriptan ist, so wird diese durch die Vasokonstriktion der extrazerebralen, also der meningealen (und möglicherweise auch extrakraniellen) Gefäße und nicht der Hirngefäße vermittelt. Außerdem zeigt die Studie wiederum, dass Sumatriptan nur auf vordilatierte Arterien einen deutlichen Effekt hat, was therapeutisch natürlich nicht unwichtig ist. Als Gesamtresultat muss man leider feststellen, dass auch diese experimentelle Arbeit keinen weiteren Aufschluss darüber bietet, inwieweit vaskuläre Vorgänge für die Entstehung trigeminovaskulärer Kopfschmerzen notwendig oder hinreichend sind. Zumindest wurde aber klargestellt, dass zirkulierendes CGRP, dessen Konzentration möglicherweise bei Migräne erhöht ist, keine bedeutende vaskuläre Wirkung hat. (KM)

3. Migräne Akuttherapie

*** Hikita T, Kodama H, Kaneko S, Amakata K, Ogita K, Mochizuki D, Kaga F, Nakamoto N, Fujii Y, Kikuchi A. Sumatriptan as a treatment for cyclic vomiting syndrome: A clinical trial. Cephalalgia 2010 Dec 8 [Epub ahead of print]

Zusammenfassung:
Das zyklische Erbrechen ist mit der abdominellen Migräne und dem gutartigen paroxysmalen Schwindel des Kindesalters, eines der kindlichen Vorläufersyndrome der Migräne, die von der ICHD-II aufgelistet werden. Gelegentlich werden für diese Erkrankungen das Ansprechen auf unterschiedlichste Akutmedikamente sowie Prophylaktika aus der Migränetherapie berichtet, es fehlt jedoch an größeren Fallserien und Studien. Die Kollegen aus Tokio berichten nun eine offene Studie mit 12 Patienten (11 Kinder, 1 Erwachsener) bei denen die Diagnosekriterien des zyklischen Erbrechens nach der ICHD-II erfüllt waren und die zur Behandlung subkutaner Injektion von Sumatriptan (11 Patienten behandelten insgesamt 35 Attacken) oder Sumatriptan Nasenspray 20 mg (5

Patienten behandelten 6 Attacken) erhielten. Die subkutane Sumatriptandosierung lag zwischen 1 und 3 mg, wobei eine pädiatrische pharmakologische Formel zur gewichtsadaptierten Dosisberechnung eingesetzt wurde. Die Wirksamkeit wurde klassifiziert in: 1. komplettes Ansprechen (kein Erbrechen nach Behandlung) 2. Effektives Ansprechen (50% die Reduktion des Erbrechens nach Behandlung im Vergleich zur letzten zuvor aufgetretenen Attacke) oder 3. kein Effekt auf das Erbrechen. Es zeigte sich für subkutanes Sumatriptan ein Ansprechen (komplette oder 50%ige Reduktion) bei 19 von 35 Attacken, was einer Ansprechrate von 54% entspricht. Von den 5 Patienten die Nasenspray einsetzten, zeigte nur einer ein komplettes Ansprechen, ein weiterer Patient eine 50%ige Reduktion des Erbrechens und drei Patienten kein Ansprechen. Bei vier der 12 eingeschlossenen Patienten bestand eine positive Familienanamnese für eine Migräne. Dies war ein signifikanter Prädiktor für ein besseres Ansprechen auf Sumatriptan. Unerwünschte Ereignisse traten in der Studie nicht auf.

Kommentar:

Aufgrund des seltenen Auftretens dieser kindlichen Vorläufersyndrome, kann auch eine kleine offene Fallserie weiterhelfen und uns Behandler ermutigen, Triptane bei diesem Krankheitsbild einzusetzen. Ein Ansprechen in 54% der Attacken könnte immerhin jedem zweiten behandelten Kind eine gute Hilfe sein. Möglicherweise wäre die Wirksamkeit besser gewesen, wenn die Dosierungen etwas „mutiger“ gewählt worden wären. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die in Japan zugelassene Dosierung nur 3 mg Sumatriptan subkutan beträgt. Den Autoren ist zuzustimmen, dass letztlich multizentrische größere, auch placebokontrollierte Studien notwendig sind um zu klären, ob Sumatriptan subkutan tatsächlich eine wirksame Therapie des zyklischen Erbrechens darstellt. (CG)

*** Ho TW, Olesen J, Dodick DW, Kost J, Lines C, Ferrari MD. Antimigraine efficacy of telcagepant based on patient's historical triptan response. Headache. 2011; 51: 64-72.

Zusammenfassung:
Telcagepant ist ein neuer oraler calcitonin-gene related peptide receptor (CGRP) Antagonist, der für die Behandlung akuter Migräneattacken entwickelt wird. In einer der Zulassungsstudien wurden 2 Dosierungen von Telcagepant, nämlich 150 und 300 mg, mit Zolmitriptan 5 mg und Placebo verglichen. Die Studie umfasste 1380 Patienten. In einer Post-hoc-Analyse sollte jetzt untersucht werden, ob Telcagepant unterschiedlich bei Patienten wirkt, die zuvor gut, mittelgut oder schlecht auf Triptane angesprochen hatten. Zu diesem Zweck wurden die Patienten befragt wie erfolgreich oder nicht erfolgreich sie zuvor Triptane einsetzten. Ein gutes Ansprechen war definiert als eine Wirksamkeit bei 75 bis 100% der Attacken. Dies traf für 660 Patienten zu. Ein mittleres Ansprechen war definiert als Wirkung bei 25 bis 74% der Attacken (N = 248) und ein schlechtes Ansprechen bei Wirksamkeit bei weniger als 25% der Attacken (N = 407). Für Zolmitriptan war die Besserung der Kopfschmerzen mit 72% höher in der Untergruppe der Patienten, die zuvor gut auf Triptane angesprochen hatten verglichen mit den beiden anderen Gruppen mit 47 und 40%. Die entsprechende Wirkungsraten für Telcagepant 150 mg betrugen die Ansprechraten von gut, mittelmäßig und schlechte Wirkung der Triptane 47,6, 58,1 und 47,9%. Für Telcagepant 300 mg waren die Zahlen 51,7, 57,5 und 57,1%.

Kommentar:
Diese Studie zeigt, dass erwartungsgemäß Patienten mit zuvor unterschiedlichem Ansprechen auf Triptane dieses Ansprechen auch bei der Gabe eines weiteren Triptans, in diesem Fall Zolmitriptan, zeigen. Im Gegensatz dazu war das Ansprechen auf Telcagepant unabhängig davon, ob die Patienten zuvor gut, mittelmäßig oder schlecht auf ein Triptan reagiert hatten. Dies würde nahelegen, dass Telcagepant auch bei Patienten wirksam ist bei denen Triptane nicht ausreichend wirken. Die Studie muss allerdings vorsichtig interpretiert werden, da es sich um eine Post-hoc-Analyse

handelt. Ob sich diese Ergebnisse reproduzieren lassen, müsste noch in einer prospektiven Studie untersucht werden. (HCD)

**** Connor KM, Aurora SK, Loeys T, Ashina M, Jones C, Giezek H, Massaad R, Williams-Diaz A, Lines C, Ho TW. Long-term tolerability of telcagepant for acute treatment of migraine in a randomized trial. Headache. 2011; 51: 73-84.

Zusammenfassung:
Telcagepant ist ein neues Migränemittel. Es handelt sich um ein calcitonin-gene related peptide receptor (CGRP) Antagonisten. Die Wirksamkeit von Telcagepant wurde in 2 Dosisfindungsstudien belegt. Die vorliegende Studie war eine Langzeitsicherheitsstudie bei der die Patienten bis zu 8 Migräneattacken in einem Zeitraum von 18 Monaten behandelten. Die Patienten wurden randomisiert in einem Verhältnis von 2:1 zu Telcagepant 300 mg oder Rizatriptan 10 mg. Während die Studie lief wurden die Telcagepant-Kapseln mit einer Dosis von 300 mg durch Tabletten mit einer Dosis von 280 mg ersetzt. Erfasst wurden Nebenwirkungen. Außerdem wurden regelmäßig EKG- und Laboruntersuchungen durchgeführt. Von den 1068 Patienten wurden 712 in die Telcagepant- und 356 in die Rizatriptan-Gruppe randomisiert. Nach 12 Monaten befanden sich noch 367 und 202 Patienten in der Studie und nach 18 Monaten 87 und 39. 76 bis 78% der Patienten waren weiblich und das mittlere Alter betrug 42 Jahre. Im gesamten Verlauf der Studie wurden 19.820 Attacken mit Telcagepant und 10.981 Attacken mit Rizatriptan behandelt. Der Prozentsatz aller gemeldeten Nebenwirkungen betrug 58,7% mit Telcagepant und 63,9% mit Rizatriptan. Für beinah alle Nebenwirkungen, die im Einzelnen berichtet wurden war Rizatriptan häufiger betroffen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit mit 9,7% für Telcagepant und 13,7% für Rizatriptan, Benommenheit (9,2 versus 16,6%), Schwindel (18,9 versus 10,2%) und Übelkeit (9 versus 6,4%). Bei 3 Patienten kam es im Laufe der Studie zu einer reversiblen Erhöhung der Leberwerte mit GOT und GPT oberhalb der 3-fachen oberen Normgrenze. Betrachtet man die Wirksamkeit zeigte sich eine Abnahme der Migränehäufigkeit über die Zeit.

Kommentar:
Diese wichtige Langzeit-Studie mit einer sehr hohen Zahl von Beobachtung der Migräneattacken zeigt, dass Telcagepant für fast alle Nebenwirkungen besser toleriert wird als Rizatriptan. Erwähnenswert ist allerdings, dass es bei 3 Patienten zu einer Erhöhung der Leberwerte kam, was erklärt warum im Moment noch weitere Sicherheitsstudien zu Telcagepant durchgeführt werden. Ansonsten zeigte sich für fast alle Nebenwirkungen eine Überlegenheit von Telcagepant gegenüber Rizatriptan. Der Rückgang der Häufigkeit der Migräneattacken im Laufe der Zeit zeigt, dass beide Substanzen offenbar wenn sie intermittierend eingenommen werden nicht zu einer Erhöhung der Migränefrequenz führen. Die Beobachtung zeigt allerdings auch, dass Patienten besonders dann bereit sind an klinischen Studien teilzunehmen, wenn sich die Migräne verschlechtert hat und eine relativ hohe Migränefrequenz besteht. (HCD)

***** Ho AP, Dahlöf CG, Silberstein SD, Saper JR, Ashina M, Kost JT, Froman S, Leibensperger H, Lines CR, Ho TW. Randomized, controlled trial of telcagepant over four migraine attacks. Cephalalgia. 2010; 30(12): 1443-1457.

Zusammenfassung:
Eine wichtige Frage bei neuen Migränemitteln ist immer wie reproduzierbar die Wirkung ist. Aus der Ära der Mutterkornalkaloide war bekannt, dass diese im Einzelfall zwar durchaus gut wirken könnten aber eine insgesamt schlechte Konsistenz der Wirkung hatten. In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, wie reproduzierbar die Wirksamkeit des calcitoningene related peptide receptor (CGRP) Antagonisten Telcagepant bei der Behandlung 4 konsekutiver Migräneattacken ist. Zu diesem Zweck wurden in einer randomisierten doppelblinden Studie erwachsene Migränepatienten mit 140 mg Telcagepant, 280 mg Telcagepant oder Placebo behandelt. In der ersten Gruppe behandelten alle Patienten alle 4 Attacken mit Telcagepant 280 mg. In der zweiten Gruppe behandelten alle Patienten 4 Attacken mit 140 mg Telcagepant. In der dritten Gruppe behandelten die Patienten 3 Attacken mit Placebo und 1 mit Telcagepant und in der

vierten Gruppe ebenfalls 3 Attacken mit Placebo und die vierte Attacke aber mit Telcagepant. Primäre Endpunkte waren die Wirksamkeit bei der Behandlung der ersten Attacke und die Konsistenz der Wirksamkeit über multiple Attacken. Konsistenz war definiert als ≥ 3 Attacken mit Wirksamkeit und fehlende Konsistenz war definiert als 2 oder mehr Therapieversager. In die Studie wurden 1935 Patienten randomisiert von denen 644 140 mg Telcagepant, 645 280 mg Telcagepant und 676 Placebo erhielten. Telcagepant war in beiden Dosierungen für alle Endpunkte wirksamer als Placebo. Diese waren im Einzelnen schmerzfrei nach 2 Stunden, Besserung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden, Besserung der Photophobie, Besserung der Phonophobie und Besserung der Übelkeit. Beide Telcagepant-Dosierungen waren auch bezüglich der Konsistenz Placebo signifikant überlegen. Schmerzfrei nach 2 Stunden waren mit 140 mg Telcagepant 21,9% der Patienten, bei 280 mg 25,1% und bei Placebo 10,2%. Eine Besserung der Kopfschmerzen hatten 58,6% der Patienten mit 140 mg Telcagepant, 56,7% mit 280 mg und 33,4% mit Placebo. Die Konsistenz der Wirksamkeit für eine Besserung der Kopfschmerzen betrug 41,8% für niedrige Dosis und 46,8% für die höhere Dosis von Telcagepant. Unter Placebo betrug die Konsistenz 22,3%. Im Bereich der Nebenwirkungen ergaben sich nummerisch nur geringe Unterschiede zwischen Telcagepant und Placebo. Lediglich für Benommenheit ergab sich eine etwas höhere Häufigkeit bei Telcagepant.

Kommentar:

Diese sehr wichtige Studie zeigt nicht nur die Wirksamkeit von Telcagepant zur Behandlung akuter Migräneattacken sondern viel wichtiger eine relativ hohe Konsistenz über die Behandlung von 4 Migräneattacken hinweg. Konsistenz ist für Patienten ein extrem wichtiger Endpunkt, da sie sich insbesondere, wenn eine Migräneattacke am Arbeitsplatz auftritt, auf die Wirksamkeit eines Migränemittels verlassen müssen. Historisch gesehen ist diese erst die zweite Studie, die in einem guten Design die Konsistenz der Wirkung eines Migränemittels untersucht. Dies war vorher nur für Rizatriptan gezeigt worden. (HCD)

4. Migräne Prophylaxe

*** Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, Locher H, Dijkstra N, Arts WF. Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. Cephalalgia. 2010; 30(12): 1426-1434.

Zusammenfassung:
Für die Migräneprophylaxe gibt es zwei kleine placebokontrollierte Studien, die nahelegen, dass 400 mg Riboflavin pro Tag eine migräneprophylaktische Wirkung hat. Da Riboflavin keine Nebenwirkungen hat bot es sich an diese Substanz bei Kindern in der Indikation Migräneprophylaxe zu untersuchen. In die holländische Studie wurden 42 Kinder im Alter zwischen 6 und 13 Jahren aufgenommen, von denen 14 auch Spannungskopfschmerzen hatten. Nach einer 4-wöchigen Baselineperiode erhielten die Kindern entweder für 16 Wochen Placebo oder 50 mg Riboflavin pro Tag. Nach einer Auswaschperiode von 4 Wochen wurde dann jeweils die andere Behandlung durchgeführt. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der mittleren Häufigkeit der Migräneattacken und der Tage mit Spannungskopfschmerz in den letzten 4 Wochen der Riboflavin- bzw. Placebophase. Sekundäre Endpunkte waren die mittlere Schwere und die mittlere Dauer der Kopfschmerzereignisse. Verglichen wurden die Behandlungsphasen jeweils mit der Baseline bzw. der Auswaschphase. Die Studie zeigt keinen Unterschied bezüglich der Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken zwischen Riboflavin und Placebo. Es ergab sich allerdings eine signifikante Reduktion der Häufigkeit der Tage mit Spannungskopfschmerzen.

Kommentar:
Diese relativ kleine Studie, die eine niedrige Dosis von Riboflavin verwendete fand keine therapeutische Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe. Die Studie ist sehr wichtig, weil es nur sehr wenige gut durchgeführte Studien zur Migräneprophylaxe bei Kindern gibt. Eine mögliche Erklärung der Nicht-

wirksamkeit ist die Tatsache, dass 50 mg Riboflavin möglicherweise unterdosiert waren. Da Kinder eine höhere metabolische Rate als Erwachsene haben, müssten sie theoretisch sogar eine höhere Dosis von Riboflavin erhalten als Erwachsene. Ansonsten ist die Studie methodisch gut durchgeführt. Ein weiteres Problem ist, dass es im Kindesalter manchmal sehr schwierig ist phänotypisch Migräne und Spannungskopfschmerz auseinander zu halten. Deshalb kann das Ergebnis, dass möglicherweise der Spannungskopfschmerz unter Riboflavin besser wird, nicht vernünftig interpretiert werden. (HCD)

*** Schoenen J, Reuter U, Diener HC, Pfeil J, Schwalen S, Schäuble B, Oene J. Factors predicting the probability of relapse after discontinuation of migraine preventive treatment with topiramate. Cephalalgia 30(11)1290-1295.

Zusammenfassung:

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Post-Hoc-Analyse der PROMPT-Studie. In der PROMPT-Studie wurde nach einer 6-monatigen Migräneprophylaxe mit Topiramat im offenen Studiendesign, placebokontrolliert der Effekt einer über weitere 6 Monate durchgeführten Prophylaxe getestet. Es hatte sich gezeigt, dass Topiramat auch nach mehr als 6 Monaten seine Wirkung nicht verliert. Allerdings scheint der Effekt der Prophylaxe auch nach dem Absetzen derselben noch anzudauern, da es auch in der Plazebogruppe nicht zu einem dramatischen Anstieg der Migränefrequenz kam. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welche Faktoren für einen möglichen Anstieg der Migränefrequenz nach Beendigung der offenen Behandlungsphase mit Topiramat zuständig sein könnten. Es wurden mehr als 40 verschiedene Faktoren analysiert (u.a. Geschlecht, Alter, BMI, Anzahl der monatlichen Migränetage, Anzahl der verwendeten Akuttherapie pro Monat, Lebensqualitätsparameter wie SF-12, MIDAS, HIT-6). Primärer Endpunkt war die Änderung der Anzahl der Migränetage im letzten Behandlungsmonat der plazebokontrollierten Phase im Vergleich zum letzten Monat der offenen Behandlungsphase (benannt als „anhaltender Rückfall“). Ein Vergleich wurde auch zwischen dem ersten Monat der

plazebokontrollierten Phase und dem letzten Monat der offenen Behandlungspahse angestellt (initialer Rückfall). Es konnten keine Faktoren identifiziert werden, die für einen anhaltenden Anstieg der Migränetage im letzten Monat der plazebokontrollierten Behandlungszeit verantwortlich sind. Lediglich scheint ein anhaltender Rückfall am ausgeprägtesten bei den Patienten zu sein, die am meisten von einer Prophylaxe profitiert hatten. Ein niedrigerer Wert im HIT-6 (Headache Impact Test), d.h. weniger stark betroffene Migränepatienten, zu Beginn der doppelblinden Phase sowie ein Rückgang der Einnahme der Akutmedikation und eine Angststörung in der offenen Behandlungsphase waren verknüpft mit einem initialen Rückfall bei den Patienten, die Plazebo erhielten. Hingegen bei den Patienten, die weiterhin Topiramat erhielten, war der Anstieg der Migränetage nicht abhängig vom HIT-6 Wert, von einer Angststörung oder Einnahme von Akutmedikation.

Kommentar:
Die Fragestellung ist außerordentlich interessant, da es keine Richtlinien gibt, eine Migräneprophylaxe länger als 6 Monate weiterzuführen oder nach dieser Zeit zu beenden. Gerade weil es im klinischen Alltag von Relevanz wäre, Faktoren zu identifizieren, die einen Anstieg der Migränefrequenz nach Beenden einer Prophylaxe wahrscheinlich machen, sollten zu diesem Thema prospektive Studien durchgeführt werden. Eine Post-Hoc-Analyse, d.h. eine statistische Auswertung, die zu Studienbeginn noch nicht vorgesehen war, reicht zur Beantwortung der Frage nicht aus. (GJS)

**** Cady RK, Schreiber CP, Porter J A-H, Blumenfeld AM, Farmer KU. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxin-A and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. Headache 2010; 51:21-32

Zusammenfassung:
Es handelt sich bei der vorgestellten Studie um eine in 3 Zentren durchgeführte kontrollierte, doppel-blinde Vergleichsstudie zwischen Topiramat und Onabotulinumtoxin in der Prophylaxe der chronischen Migräne. Insgesamt wurden 59 Patienten mit einer chronischen Migräne mit

im Durchschnitt 21 Tagen Kopfschmerz (davon 11 Migränetage) im Monat eingeschlossen. Im Wesentlichen wurden die 2006 von der IHS formulierten Kriterien verwendet. 30 Patienten erhielten nach einer 4-wöchigen Baseline-Phase im Mittel einschleichend 136 mg Topiramat und 29 Patienten im Mittel 109 Units Botox (100 Units „als Fix-Dose“ und bis zu 100 Units als „follow the pain“). Als primärer Endpunkt wurde eine so-genannte Physician-Global-Assessment-Response-to-Treatment gewählt (9 Punkte Skala von kompletter Beschwerdefreiheit bis 100% Verschlechterung), sekundäre Endpunkte waren Kopfschmerztage, MIDAS, HIT 6, Geldausgaben für Therapie und Sicherheitsdaten. Alle Patienten wurden einer der beiden Therapien zufällig zugeordnet und erhielten dann in einer Double-Dummy-Technik die Therapie (Verum und Plazeboinjektion oder Botox-Injektion und Plazebotabletten). Nach 14 Wochen konnten die Patienten in einer offenen Nachbehandlungsphase noch Onabotulinumtoxin erhalten. In der verblindeten Phase kam es in beiden Behandlungsarmen zu einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerztage ab Woche 4 (Topiramat um 4,4 Tage; Onabotulinumtoxin um 3,0 Tage). Nach 12 Wochen war dieser Effekt in beiden Gruppen verstärkt (Topiramat um 8,1 und Onabotulinumtoxin um 8,0 Tage. Auch die Physician-Global-Assessment-Skala zeigte eine signifikante Verbesserung bzgl. des Beginns, aber nicht zwischen den Gruppen (nach 4 Woche 74% der Topiramat- und 60,7% der Onabotulinumtoxin-Gruppe, nach 12 Wochen lagen diese Werte bei 70,8% und 79,2%). Die Skalen bzgl. der Befindlichkeit zeigten ebenso eine Besserung. In der offenen Nachbeobachtungsphase wurden die Patienten, die sich nicht um 50% gebessert haben, weiter mit Onabotulinumtoxin behandelt. In Woche 26 waren dann weitere 4 bzw. 8 Patienten gebessert (um 8,5 bzw. 6,0 Tage). HIT6 und MIDAS waren ebenfalls signifikant gebessert, wobei kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand. Überraschenderweise wurden tendenziell sogar mehr subjektive Nebenwirkungen in der Onabotulinumtoxin-Gruppe gemeldet als aus der Topiramat-Gruppe.

<u>Kommentar</u>:
Diese insgesamt kleine Studie mit einem N von 59 Patienten

mit chronischer Migräne zeigte in einem Double-Dummy-Design, dass sowohl Topiramat als auch Onabotulinumtoxin signifikant die Kopfschmerztage reduzieren und dass zwischen beiden Substanzen kein signifikanter Unterschied in der Wirkung und etwas überraschend auch in den Nebenwirkungen besteht. Die Wirkung von Topiramat scheint etwas früher einzusetzen als die von Onabotulinumtoxin. Nach 12 Wochen fand sich in beiden Gruppen eine Reduktion der Kopfschmerztage um etwa 8 Tage. Dieser Wert entspricht in etwa auch dem Wert der in den beiden PREEMPT-Studien gefunden wurde. Etwas ungewöhnlich in der vorgelegten Studie ist, dass als primärer Endpunkt eine ansonsten ungebräuchliche Physician-Global-Assessment-Skala verwendet wurde und dass weiter die mittlere eingesetzte Topiramat-Dosis höher war als die sonst in Prophylaxestudien angewandte Dosis und das die Onabotulinumtoxin-Dosis mit 109 Units deutlich niedriger war als die in den PREEMPT-Studien verwendeten Dosierungen (160-190 Units). Warum die Autoren sich zu diesen Abweichungen entschlossen, ist unklar. In der offenen Extensions-Phase verbesserten sich die zuerst auf Topiramat nicht ausreichend respondierenden Patienten ebenfalls. Letztlich bestätigen diese Ergebnisse, dass beide Medikamente in der Prophylaxe eingesetzt werden können und dass nach einer ersten Injektion auch noch eine zweite Injektion eine Besserung bringen kann. Die subjektiven Nebenwirkungen waren insgesamt nicht gravierend und wider Erwarten nicht unterschiedlich. (AS)

5. Kopfschmerz vom Spannungstyp

*** Castien RF, Van der Windt DAWM , Grooten A, Dekker J. Effectiveness of manual therapy for chronic tension-type headache: A pragmatic, randomised, clinical trial. Cephalalgia 2011; 31:133-43

Zusammenfassung:
Der chronische Kopfschmerz vom Spannungstyp ist häufig, er soll sich bei bis zu 3% der Bevölkerung finden. Trotzdem ist die Behandlungssituation unbefriedigend und die Belege für wirksame Therapieverfahren sind dürftig. Auch deshalb suchen nur etwa 20% der Patienten eine ärztliche Behandlung auf. Die Studie untersucht in einem prospektiven randomisierten Design eine manualtherapeutische Behandlung gegen die Standardbehandlung beim Hausarzt in den Niederlanden. Durchgeführt wurde sie als pragmatische, multizentrische unverblindete Interventionsstudie mit teilverblindeter Erhebung der Endpunkte. Eingeschlossen wurden Patienten, die die ICHD-II Kriterien des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp ohne Medikamentenübergebrauch erfüllten und die bereit waren sich in einen der beiden Behandlungsarme randomisieren zu lassen. Teilnehmer, bei denen eine ausgeprägte Präferenz für eine manualtherapeutische Intervention bestand, wurden in einer dritten Gruppe nicht randomisiert behandelt, die Ergebnisse werden in dieser Arbeit nicht vorgestellt. Das Studiendesign wurde vorab publiziert (Castien RF, van der Windt DAWM, Dekker J, Mutsaers B und Grooten A. Effectiveness of manual therapy compared to usual care by the general practitioner for chronic tension-type headache: design of a randomised clinical trial. BMC Musculoskel Disord 2009;10:21). Die Standardbehandlung erfolgte nach den Leitlinien der niederländischen Allgemeinmediziner mit Informationen zum Kopfschmerz und Hinweisen zum Lebensstil. Sofern nötig wurden Analgetika oder NSAR verordnet sowie die Dauermedikation verändert. Die manualtherapeutische Intervention bestand aus einer Mobilisation der zervikalen und thorakalen Wirbelsäule sowie Übungen

zur Haltung in Analogie zum Vorgehen beim zervikogenen Kopfschmerz. Die vier teilnehmenden Manualtherapeuten wurden in zwei Therapeutenschulungen zu standardisierten Behandlungen angeleitet. Es handelte sich um langjährig erfahrene Manualtherapeuten. Die Behandlungszeit betrug je 30 Minuten in maximal 9 Behandlungssitzungen. Daten wurden zur Baseline sowie nach 8 und 26 Wochen erhoben. Primäre Endpunkte waren die Anzahl der Kopfschmerztage und die Anzahl der Einnahmetage von Akutmedikation. Als klinisch relevante Veränderung wurde eine 50%ige Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit gewertet. Sekundäre Endpunkte waren die Schmerzintensität in den zurückliegenden 24 Stunden vor Befragung und die Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen gemessen mit dem HDI (Headache Disability Inventory) sowie HIT-6 (Headache Impact Test-6). Zusätzlich wurde das Bewegungsausmaß im Hals-Kopf-Bereich gemessen und eine Algometrie (Druckalgometer) durchgeführt. Die subjektive Verbesserung wurde von den Patienten auf einer Skala von 0–6 nach 8 und 26 Wochen bewertet. 82 Teilnehmer konnten in die Studie eingeschlossen und randomisiert werden. In jeder Gruppe wurden dann 40 Teilnehmer behandelt, jeweils 7 gingen im Follow-up verloren. Das mittlere Alter betrug 40 Jahre, es nahmen dreimal so viele Frauen wie Männer teil. Im Mittel bestanden die Kopfschmerzen seit 12 Jahren. Die Kopfschmerzhäufigkeit war in beiden Gruppen mit 24 Tagen pro Monat vergleichbar. Eine komorbide Migräne bestand bei etwa einem Viertel der Studienteilnehmer. Weniger als ein Drittel der Teilnehmer nahm regelmäßig NSAR und etwas mehr als die Hälfte der Teilnehmer nahm regelmäßig Analgetika ein. Insgesamt war die Anzahl der Einnahmetage pro Woche im Mittel < 2 (NSAR) bzw. < 4 (Analgetika). Die Mittlere Schmerzintensität lag um NRS 6. Nach 8 Wochen bestand eine signifikante Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen. In der manualtherapeutisch behandelnden Gruppe kam es zum Rückgang der Kopfschmerzfrequenz um im Mittel – 6,4 Tage, der Kopfscherzdauer pro Attacke um – 5,3 Stunden und der Schmerzintensität um – 1,8 NRS Punkte. Eine 50%ige Reduktion der Kopfschmerzfrequenz fand sich bei 87,5% der

manualtherapeutisch behandelten Teilnehmer und bei 27,5% der Standardtherapiegruppe, woraus eine NNT von 2 für die Manualtherapie errechnet wurde. Es zeigte sich keine signifikante Differenz im Gebrauch von Analgetika oder NSAR. Die Beeinträchtigung im HIT-6 und im HDI veränderte sich signifikant, die Beweglichkeit der HWS verbesserte sich signifikant in der manualtherapeutischen Gruppe. Nach 26 Wochen bestand ein signifikanter Unterschied der Kopfschmerzfrequenz –4,9 Tage, der Schmerzintensität –1,4 NRS Punkte sowie des Anteils der Patienten mit um 50% reduzierter Kopfschmerzhäufigkeit (81,6% (Manualtherapie) vs. 40,5% (Standard). Dies entspricht einer NNT von 3 für die Manualtherapie. Auch nach 26 Wochen bestand kein Unterschied im Gebrauch von Analgetika oder NSAR. Die Unterschiede in den physiotherapeutischen Tests (Bewegungsausmaß u.a.) verringerten sich nach 26 Wochen und waren nicht mehr statistisch signifikant. Die ausbleibende Veränderung der Einnahme von NSAR oder Analgetika erklären die Autoren nachvollziehbar über die ohnehin geringe Rate der Patienten, die Analgetika oder NSAR einnehmen. Da es sich um ein pragmatisches Studienprotokoll handelte und die Allgemeinärzte in der Verordnung begleitender Therapien entsprechend der Leitlinien frei waren, erhielten nach 26 Wochen auch in der Standardtherapiegruppe 40,5% der Patienten Physiotherapie, Manualtherapie oder Akupunktur. Dies erklärt aus Sicht der Autoren den Rückgang des Unterschieds zwischen Standardtherapie und manualtherapeutischer Gruppe zum Zeitpunkt 26 Wochen. Zwei Patienten aus der Standardtherapiegruppe erhielten neu im Verlauf Amitriptylin. Die insgesamt guten Therapieeffekte könnten durch eine Regression to the mean noch verstärkt worden sein, geben die Autoren an.

<u>Kommentar:</u>
Erneut wird eine Studie publiziert, die den Effekt von Manualtherapie belegt, ein Thema, mit dem sich die Kopfschmerz-Neurologen dringend näher befassen müssen. Das pragmatische Studiendesign bildet die Realität besser ab als hoch kontrollierte randomisierte Studien, die am Ende zu einer sehr artifiziellen Behandlung jenseits des klinischen Alltags führen. Die

erfreulichste Botschaft der Studie ist, dass der chronische Kopfschmerz vom Spannungstyp sowohl mit Standardtherapie als auch (noch besser) mit Manualtherapie zu beeinflussen ist. Ein wesentliches Problem in der Publikation stellt die fehlende Angabe zur Dauermedikation der Patienten dar. Völlig rätselhaft ist, wieso nicht mitgeteilt wird, welcher Anteil der Patienten in beiden Gruppen mit Amitriptylin behandelt wird, dies hätte im Review Verfahren unbedingt auffallen müssen. Möglicherweise hätte sich der bekannte Effekt von Amitriptylin auch additiv zur Manualtherapie belegen lassen. Mit einer Nachbeobachtung von 26 Wochen ist die Studie ausreichend lange um valide Aussagen zur Therapie zur Effektivität der Manualtherapie machen zu können. Die maximale Behandlungshäufigkeit von 9 Therapieeinheiten lässt sich ohne weiteres durch die Vorgaben der Krankenkassen bezüglich der Verordnung von Heilmitteln in Einklang bringen. Die Behandlung fand in den ersten 8 Wochen statt, im Mittel wohl einmal wöchentlich, auch wenn dies in der Arbeit nicht näher ausgeführt wird. Im klinischen Alltag stehen wir vor dem Problem, dass wir nicht wissen, ob Physiotherapeuten wenn wir Manualtherapie verordnen, ein vergleichbares Konzept in der Behandlung umsetzen. Wir sollten uns dringend gegen die häufigen Tendenzen der Physiotherapeuten wehren, verordnete Behandlungen nachträglich in andere Therapieformen umzudeklarieren. (CG)

6. Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch

** Fritsche G, Frettlöh J, Hüppe M, Dlugaj M, Matatko N, Gaul C, Diener H-C, on Behalf of the Study Group. Prevention of medication overuse in patients with migraine. PAIN 2010, 151:404–413.

Zusammenfassung:
Als Ziel dieser Studie formulieren die Autoren den Vergleich der Effekte eines so genannten "cognitive behavioral minimal contact program (MCT)“ mit einer „Bibliotherapie“ (dem Austeilen von zwei Broschüren) (Biblio-Gruppe) zur Prävention der Entwicklung eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes (MOH) bei Migränepatienten. Die Hypothese war, dass beide Therapien die Häufigkeit der Medikamenteneinnahme verringern würden, bei der MCT Gruppe aber eine signifikant größere Reduktion der Medikationstage eintreten werde. Als Einschlusskriterien galt u.a. eine der folgenden Bedingungen: die Einnahme von Triptanen an >4 aber <10 Tagen pro Monat, die Einnahme von Analgetika an >7 aber <14 Tagen pro Monat während der vergangenen 3 Monate, die Einnahme von Triptanen und Analgetika an nicht mehr als 15 Tagen und dabei einer maximalen Einnahme von Triptanen an maximal 9 Tagen. Ausschlusskriterien waren u.a.: eine signifikante psychiatrische Erkrankung, eine zusätzliche sekundäre Kopfschmerzerkrankung, eine zusätzliche, medikamentös behandelte chronische Schmerzerkrankung. Als primäres Zielkriterium wurde die Anzahl der Tage mit Medikamenteneinnahme gewählt, das konfirmatorisch ohne α-Adjustierung ausgewertet wurde, da, nach Angaben der Autoren, nur ein statistischer Test durchgeführt worden sei. Alle anderen Tests seien im Sinne einer explorativen Datenanalyse zu werten. Nach Rekrutierung wurden die Personen zu einer Informationsveranstaltung eingeladen, anlässlich derer ihre Eignung für eine Studienteilnahme überprüft und ihnen Kopfschmerztagebücher für 4 Wochen ausgehändigt wurden. Zum Zeitpunkt T0 wurden die Baseline-Werte erfasst und die Patienten randomisiert. Die MCT-Gruppe wurde innerhalb

der nächsten 5 Wochen zu insgesamt 5 zweistündigen MCT-Sitzungen eingeladen, die die Patienten mit dem Konzept des MOH vertraut machen, ihnen klare Leitlinien für den Medikamentengebrauch geben und Verhaltensfaktoren deutlich machen sollten, die den Medikamentenkonsum beeinflussen. Der Biblio-Gruppe wurden zwei Broschüren ausgeteilt, die die Themen abdecken, die der MCT-Gruppe vorgetragen wurden. Der Behandlungseffekt wurde am Ende der Behandlungsphase (T1), also 5 Wochen nach T0, nach weiteren drei Monaten (T2) (short time follow up) und nach weiteren 12-30 Monaten in beiden Gruppen untersucht. Zu verschiedenen Zeitpunkten kam eine Vielzahl von Messinstrumenten zur Anwendung, u.a. die deutschen Versionen der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), des Chronic Pain Acceptance Questionnaire (CPAQ), des „Questionnaire for assessment of control beliefs about illness and health" (KKG), sowie die „pain-related control scale (PRCS)" und die „pain-related self-statements scale (PRSS). Sieben deutsche Kopfschmerzzentren rekrutierten über Zeitungsanzeigen (70 %) und niedergelassene Praxen (30 %) insgesamt 182 Migränepatienten mit häufigem Tritptan- oder Analgetikaverbrauch. Von diesen wurden 158 randomisiert, von den 79 Patienten der MCT-Gruppe nahmen 75 an allen 5 Sitzungen teil und absolvierten T1, noch 71 T2 und 61 letztlich auch T3. Von den 79 Patienten der Biblio-Gruppe absolvierten 71 T1, 69 T2 und 59 T3. Als Ergebnis geben die Autoren im Abschnitt „primary endpoint" an, dass zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Anzahl der Tage mit Einnahme einer Kopfschmerzmedikation zu keinem der Messzeitpunkte ein Unterschied bestünde. Beide Gruppen hätten sich signifikant gegenüber dem Zustand vor Behandlungsbeginn verbessert ($p < 0.001$) und zwar in der MCT Gruppe von 7.2 ± 2.5 Tage (T0) auf 5.9 ± 3.2 Tage (T2) und in der Biblio-Gruppe von 7.6 ± 3.1 Tage (T0) auf 6.5 ± 3.2 Tage (T2). Keiner der Patienten habe die Grenze für MOH von 15 Tagen für Analgetika und 10 Tagen pro Monat für Triptane überschritten. In den psychologischen Variablen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Nach einer post-hoc Subgruppenanalyse von Patienten mit hoher bzw.

niedrigerer Kopfschmerzhäufigkeit profitierten die Subgruppen mit hoher Häufigkeit von beiden Behandlungen anscheinend mehr. Die Autoren diskutieren, dass ihre „study presents a very effective and cost-saving program that prevents MOH in a high-risk population" und verweisen darauf, dass „during the observation period lasting up to two years, no patient of the study sample, regardless of treatment arm, developed MOH". Sie sehen ihre primäre Hypothese als erfüllt an. Als Stärke ihrer Studie sehen sie „the high control of potential bias". Als einen möglichen Grund für den fehlenden Unterschied zwischen der MCT-Gruppe und der Biblio-Gruppe führen sie an, dass „the selected recruitment may have led to the effect that highly-motivated patients felt addressed by this offer. Many interventions have been shown to be very effective in highly-motivated patients…". Die Autoren bewerten die klinische Relevanz der beobachteten Effekte der MCT-Sitzungen bzw. des Austeilens der beiden Broschüren so: „the improvements in both groups did not reach clinical relevance…".

Kommentar:

Die Autoren haben zweifellos versucht, eine interessante Fragestellung zu untersuchen, zu der bisher kaum wissenschaftliche Daten vorliegen. Allerdings sind sowohl konzeptionell als auch methodisch gravierende Schwachpunkte festzustellen. Die Hypothese, genauer die Hypothesen der Studie, waren, dass a) beide Therapien die Häufigkeit der Medikamenteneinnahme verringern und b) für die MCT-Gruppe im Vergleich zur Biblio-Gruppe eine signifikant größere Reduktion der Medikationstage erwartet wurde. Da keine, wie auch immer geartete, „Placebo"-Gruppe vorhanden war, wurde für beide Gruppen jeweils ein Vor-Nach-Vergleich angestellt, der bekanntlich einem extremen Bias-Risiko ausgesetzt ist. Mit dem gewählten Design war die Studie überhaupt nicht in der Lage, Hypothese 1a) zu beantworten. Solange nicht bekannt ist, ob eine der Therapien überhaupt wirksam ist, ist die Frage, ob eine der beiden wirksamer ist, relativ uninteressant. Wie die Autoren zu der Aussage kommen, dass „our primary hypothesis was confirmed" ist nicht nachvollziehbar. Ihre Hypothese 1b) lautete ja, dass die MCT-

Therapie wirksamer sei. Dies konnte aber gerade nicht gezeigt werden. Zur Definition eines primären Endpunktes ist es nicht ausreichend, lediglich den Messparameter (hier: Anzahl der Tage mit Medikamenteneinnahme) zu benennen, wenn dieser zu mehreren Zeitpunkten erhoben wird. Der primäre Endpunkt hätte unbedingt im Abschnitt „Methods“ definiert werden müssen. In dieser Therapiestudie gab es keine Placebogruppe. Dies wäre zwar nicht unbedingt notwendig, wenn eine signifikante Überlegenheit von MCT gegenüber BG beobachtet worden wäre. BG könnte dann die Rolle von Placebo übernehmen. Da dies aber nicht der Fall war, könnte es sein, dass beide Gruppen sich von einer Placebobehandlung nicht unterscheiden würden. Die Studie war nicht kontrolliert, so dass die beobachteten Effekte genauso gut ohne MCT oder BG aufgetreten sein könnten, beispielsweise allein durch das sonstige Studienprocedere. Solange kein eindeutiger Beleg erbracht ist, dass eine Kombination von MCT + Broschüren zu einem besseren Therapieerfolg führt als die „Biblio-Therapie“ allein, ist ihre Bevorzugung weder medizinisch noch angesichts der höheren Kosten für das Gesundheitswesen ökonomisch gerechtfertigt. Die eigentlich interessierende Fragestellung ist, ob diese Behandlungen zur Prävention einer MOH-Entwicklung geeignet sind. Diese Antwort bleibt die Studie schuldig. Hierzu müsste der primäre Endpunkt entsprechend formuliert werden – nämlich Anzahl der aufgetretenen MOH-Fälle nach ICHD-2. Inwieweit eine Reduktion in der Anzahl der Kopfschmerztage mit Medikamenteneinnahme, die insgesamt von den Autoren selbst als „klinisch nicht relevant“ bewertet wird, ein belastbarer Surrogatparameter für eine MOH-Entwicklung darstellt, ist fraglich, wenn schon die Übereinstimmung des „probable MOH“ mit den tatsächlich diagnostizierten MOH-Fällen, wie Studien zeigen, überraschend gering ist. Ein Problem einer solchen Studie ist, dass aufgrund der insgesamt geringen Progredienz, die für sich genommen eine gute Nachricht ist, eine sehr große Anzahl von Patienten eingeschlossen werden müsste. Zudem ist der Beobachtungszeitraum für relevante Aussagen eher in Jahren denn in Monaten zu wählen. Angesichts der dürftigen Datenlage in der Literatur wäre es sinnvoll gewesen, zu-

nächst eine orientierende (Pilot-)Studie durchzuführen und deren Ergebnisse hinsichtlich der Hypothesenbildung und Hypothesenverwerfung für weitere Studien sorgfältig explorativ auszuwerten. Weniger wäre bei dieser sehr ambitionierten Studie (deutlich) mehr gewesen. (GH)

**** Grande RB, Aaseth A, Benth JS, Lundqvist C, Russel MB. Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache. European Journal of Neurology 2011,18:129-137

Zusammenfassung:

Als Teil der norwegischen Akershus-Studie über chronische Kopfschmerzen wurden in einer Querschnittsuntersuchung populationsbasiert 30.000 Personen im Alter zwischen 30-44 Jahre nach chronischen Kopfschmerzen befragt. Als chronischer Kopfschmerz galten Kopfschmerzen an mehr als 15 Tagen über mindestens 3 Monate. Identifiziert wurden Personen, die die Kriterien eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes erfüllten (> 15 Einnahmetage mit Analgetika zur Behandlung von Kopfschmerzattacken oder > 10 Einnahmetage Triptane, Ergotamine, Opiate oder Kombinationsanalgetika). Die Rücklaufrate des Screeningfragebogens betrug 71%. Wer die Kriterien eines chronischen Kopfschmerzes erfüllte, wurde zu einem persönlichen klinischen Interview und einer neurologischen Untersuchung eingeladen. Die Teilnahmerate betrug hierbei 74%. Personen, die Analgetika wegen komorbider anderer Schmerzerkrankungen einnahmen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Im Rahmen des ersten Kontaktes in dieser Studie erfolgte eine kurze Aufklärung darüber, dass die häufige Einnahme von Analgetika einen der wichtigsten Risikofaktoren der Kopfschmerzchronifizierung darstellte. Eineinhalb Jahre später erfolgte eine erneute Befragung. In der statistischen Auswertung wurde die Kohorte geteilt, um an der Hälfte der Daten Hypothesen und Prädiktoren zu generieren und diese an der zweiten Hälfte zu prüfen. In der Basiserhebung wurden 140 Personen, die die Einschlusskriterien erfüllten, identifiziert, letztlich konnten bei 109 Personen die Follow-up Befragung erfolgen

(Responsrate 85%). 80% der Folgebefragungen erfolgten telefonisch, 20% im Rahmen eines persönlichen klinischen Interviews. Bei der Ersterhebung lag die durchschnittliche Dauer des chronischen Kopfschmerzes bei 15,5 Jahren, die durchschnittliche Dauer des Medikamentenübergebrauchs bei 8,5 Jahren. Der Übergebrauch verteilte sich auf Monoanlagetika (73%), Kombinationsanalgetika (19%), Triptane (6%) und Kombinationen dieser Medikamente (1%). Zum Zeitpunkt der Folgeerhebung sank die Zahl der Einnahmetage von durchschnittlich 22 auf durchschnittlich 6 Tage im Monat. 21% der Betroffenen nahmen überhaupt keine analgetische Medikation mehr ein. 76% hatten den Medikamentenübergebrauch eingestellt. Lediglich zwei Personen hatten sowohl zum Zeitpunkt der Erst- als auch zum Zeitpunkt der Folgebefragung eine prophylaktische Medikation. 42% erfüllten nicht mehr die Kriterien eines chronischen Kopfschmerzes. Weder die primäre Kopfschmerzdiagnose (Migräne oder Kopfschmerz vom Spannungstyp) noch die Art der übergebrauchten Medikation waren Prädiktoren für das Outcome. Die Autoren schlussfolgern, dass eine kurze unstrukturierte einmalige Intervention bereits in der Lage ist, bei einem großen Teil der Betroffenen einen Medikamentenübergebrauch zu beenden und die Überführung eines chronischen in einen episodischen Kopfschmerz herbeizuführen.

Kommentar:

Das Ergebnis der Studie ist erstaunlich, auch wenn bei anderen Erkrankungen (z. B. Alkohol- oder Nikotinabusus) die Wirkung solcher kurzer Interventionen gezeigt werden konnte. Nicht außer Acht lassen darf man bei der Interpretation dieser Erfolgsrate, dass es sich um eine populationsbezogene Stichprobe und nicht um eine klinische Stichprobe handelt. Die Rückfallraten klinischer Stichproben in Kopfschmerzzentren sind erheblich höher. Gründe dafür mögen eine Negativselektion der Patienten und eine höhere psychische Komorbidität sein. Das Studienergebnis macht darauf aufmerksam, dass auch mit einfachen Interventionen jenseits multidisziplinärer tagesklinischer oder stationärer Programme bereits gute Effekte erzielt werden können. Möglicherweise ergibt sich hieraus der

sinnvolle Ansatz vermehrt auf Primärversorger (Hausärzte) zuzugehen und diese auf solche Kurzinterventionen aufmerksam zu machen und zu schulen. Langfristig würde dies möglicherweise den Anteil der Problempatienten reduzieren, die einige Jahre später in unseren Kopfschmerzzentren auftauchen und dann trotz intensiver therapeutischer Bemühungen nicht mehr die gleichen Erfolgsraten zeigen. Die Autoren bemerken in ihrer eigenen Diskussion bereits, dass sie nicht davon ausgehen, dass es sich nicht um den Spontanverlauf der chronischen Kopfschmerzen handelt, da es wenig wahrscheinlich sei, dass bei einem Verlauf über mehr als 15 Jahre chronischer Kopfschmerz und mehr als 8 Jahre Übergebrauch eine solch hohe Rate spontaner Verbesserungen auftritt. Bemerkenswert ist das Ergebnis vor allem in Hinblick auf die Tatsache, dass praktisch keine Kopfschmerzprophylaktika zum Einsatz kamen. (CG)

7. Andere Kopfschmerzen

**** Kano H, Kondziolka D, Yang H-C, Zorro O, Lobato-Polo J, Flannery TJ, Flickinger JC, Lunsford LD. Outcome Predictors After Gamma Knife Radiosurgery for Recurrent Trigeminal Neuralgia. Neurosurgery 2010;67:1637-1645

<u>Zusammenfassung:</u>
Auch wenn die Mehrzahl der Trigeminusneuralgiepatienten zunächst auf Carbamazepin anspricht, wird im Verlauf bei vielen Patienten eine chirurgische Intervention notwendig. Zur Verfügung stehen die mikrovaskuläre Dekompression (MVD nach Jannetta), die perkutane Glyzerolrhizotomie, die Thermokoagulation, die Mikrokompression mittels Ballon, die Wurzeldurchtrennung sowie stereotaktische Radiochirurgie mittels Gammaknife. Gammaknife wird propagiert als minimalinvasive Therapie für Patienten mit therapierefraktärer Trigeminusneuralgie. In der vorgestellten Arbeit wird untersucht, ob Patienten nach vorausgegangenen chirurgischen Eingriffen auf eine Gammaknifebehandlung ansprechen. Von 1992-2008 wurden 193 Patien-

ten mit Trigeminusneuralgie (74 Männer, 119 Frauen) mit Gammaknife behandelt. Zuvor war bei 32% der Patienten eine MVD vorausgegangen (3 Patienten mit > 3 Operationen, 18 Pat. mit 2 Operationen, 40 Pat. mit 1 Operation). Eine Rhizotomie war bei 24% der Patienten durchgeführt worden, bei einem kleinen Teil auch mehrfach. Unterschiedlichste Kombinationen der aufgeführten Therapieverfahren wurden ebenfalls angewendet. Das mittlere Alter der Patienten betrug 70 Jahre, Symptome bestanden im Mittel seit 10 Jahren. Der 2. und 3. Ast des Trigeminus waren in 63% isoliert, der 3. Ast in 15% isoliert, der 2. Ast in 10%, der 1. und 2. Ast in 7%, isoliert der 1. Ast in 3%, alle 3 Äste in 2% und die Äste 1 und 3 in Kombination bei keinem Patienten betroffen. Die Bestrahlung erfolgte in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Patienten (87%) mit 80 Gy und einem Isodosenbereich von 4 mm. Zum Follow-up wurden der Rückgang der Schmerzen, die Latenz bis zum Einsetzen der Wirkung, die Fortführung medikamentöser Therapien und der Bedarf weiterer chirurgischer Eingriffe erhoben. Diese Daten wurden mittels Telefoninterviews von nicht an der Behandlung beteiligten Ärzten erhoben. Das therapeutische Ansprechen wurde klassifiziert mit der BNI-Skala (Barrow Neurological Institute Scala). BNI I entspricht schmerzfrei ohne Medikation, BNI IIIa schmerzfrei mit Medikation und BNI IIIb Verbesserung der Schmerzen mit adäquater Schmerzkontrolle durch Medikation, jedoch nicht schmerzfrei. BNI I–IIIb wurden als erfolgreiches Ansprechen auf die Behandlung gewertet, BNI IV – V wurde als Therapieversagen gewertet. Mit dem Ansprechen korreliert wurden Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Anzahl der Interventionen, Art der Intervention, Zeit bis zum Ansprechen auf die Therapie, Auftreten eines sensiblen Defizits u.a.. Die mittlere Zeitspanne zwischen dem ersten Eingriff und der Gammaknifetherapie betrug 49 Monate. Nach einem Jahr wurden BNI I–IIIb bei 81% der Patienten erreicht. Das mittlere Zeitintervall bis zum Erreichen von Schmerzfreiheit (BNI I–IIIa) betrug 45 Tage bis zum erfolgreichen Ansprechen (BNI I–IIIb) im Mittel 30 Tage. Patienten mit weniger als drei vorausgegangenen chirurgischen Eingriffen hatten eine signifikant größere Chance eines guten Therapieerfolges. Patienten, die

durch den vorausgegangenen Eingriff keine Schmerzreduktion hatten, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit auf die Gammaknifetherapie anzusprechen, ebenso Patienten bei denen es durch die Bestrahlung zu einer neuen Sensibilitätsstörung kam. Die Wahrscheinlichkeit eines anhaltenden Erfolges über ein Jahr (BNI I–IIIb) betrug 80%, nach zwei Jahren 74%, nach drei Jahren 66%, nach fünf Jahren 55%. Das Intervall zwischen Bestrahlung und vorausgegangenen Eingriffen hatte keinen Einfluss auf den Therapieerfolg. 9,3% der Patienten entwickelten nach der Bestrahlung eine Sensibilitätsstörung oder Parästhesien, 28,8% der Patienten zeigten ein verzögertes Wiederauftreten der Schmerzen. 34% der Patienten brauchten weitere chirurgische Eingriffe zur Schmerzkontrolle. In der Diskussion werden die Ansprechraten der chirurgischen Eingriffe im Vergleich dargestellt, die MVD (Literaturdaten) zeigte ein vollständiges Ansprechen bei 80% der Patienten nach einem Jahr und ein 70%iges auch nach 10 Jahren. Die Thermokoagulation zeigt ein initiales Ansprechen von 98% und eine anhaltende Schmerzfreiheit nach 5 Jahren bei 58% der Patienten. Allerdings kommt es bei 8% der Patienten bereits innerhalb der ersten 6 Monate zum erneuten Auftreten des Schmerzes. Für wiederholte Thermokoagulationen differieren die Angaben in Studien ganz erheblich. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die niedrigste Rezidivquote des Schmerzes bei der MVD besteht. Für die Glyzerolrhizotomie wird mit einer Ansprechrate von 91% initial gerechnet und einer Wiederkehr der Schmerzen innerhalb von 2 Jahren bei 11% der Patienten. In ihren Schlussfolgerungen legen die Autoren dar, dass sie selbst dann periphere Eingriffe vornehmen, wenn es nicht innerhalb von 6 Monaten zum Ansprechen auf die Gammaknifebestrahlung kommt. Aus der Arbeit wird geschlussfolgert, dass eine Gammaknifetherapie effektiv sein kann, auch wenn vorausgegangene Eingriffe nicht erfolgreich waren. Die besten Kandidaten dafür sind Patienten, die eine Schmerzwiederkehr nach einer einmaligen Operation haben, eine typische klinische Symptomatik aufweisen und bei denen nur ein Ast des Nervus trigeminus betroffen ist.

Kommentar:
Die Aufarbeitung der Daten dieser großen Gruppe von Patienten die zuvor nicht mit anhaltendem Erfolg chirurgisch therapiert werden konnte, ist verdienstvoll. Da es sich um individuelle Therapieentscheidungen bei unterschiedlichsten Symptomkonstellationen (anatomisches Verteilungsmuster der Trigeminusneuralgie) und nach unterschiedlichen Eingriffen in unterschiedlicher Anzahl handelt, ist letztlich eine komplexe Publikation entstanden. Die wichtigste praktische Botschaft ist jedoch, dass eine Gammaknifebestrahlung sich auch dann lohnt, wenn vorausgegangene Eingriffe erfolglos waren, selbst wenn diese mehrfach durchgeführt wurden. Ein weiterer Vorteil liegt in der im Vergleich zu anderen Verfahren deutlich niedrigeren Invasivität. Trotz allem scheint nach der derzeitigen Datenlage für die primäre Intervention sofern ein neurovaskuläres Kompressionssyndrom vorliegt und entsprechende Erfahrung mit dem Eingriff sowie niedrige Komplikationsraten bestehen, die MVD das beste chirurgische Verfahren zur Behandlung der Trigeminusneuralgie zu sein. Bei der Aufklärung von Patienten zur Gammaknifebehandlung, bei denen mehrere Eingriffe vorausgegangen sind, sollte man den Patienten darüber informieren, dass „schwierige Patienten schwierig bleiben“, obgleich relativ gute Erfolgsaussichten bestehen. Für uns in Deutschland ist es problematisch, dass die Gammaknifebehandlung keine reguläre Krankenkassenleistung ist, sondern beantragt werden muss, sofern der Patient nicht an speziellen Versorgungsmodellen teilnimmt, für die eine Kostenübernahme mit den Krankenkassen bereits vereinbart wurde. (CG)

* J R Sager, D W Dodick, S D Silberstein, S McCarville, M Sun, P J Goadsby for the ONSTIM Investigators. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. Cephalalgia 2010;31:271-285

Zusammenfassung:
3 bis 14% der Migränepatienten leiden im Verlauf unter chronischer Migräne (≥ 15 Kopfschmerztage / Monat). Nach kleineren Fallserien zur Occipitalisnervenstimulation (ONS) bei chronischer Migräne, Clu-

sterkopfschmerz, Occipitalisneuralgie und Hemicrania continua werden die 3-Monats-Ergebnisse der prospektiven, multizentrischen, randomisierten, verblindeten und placebokontrollierten ONSTIM Studie (geplantes Follow up 36 Monate) zur Behandlung der chronischen Migräne vorgestellt. Im Methodenteil legen die Autoren dar, dass – aufgrund der unklaren zu erwartenden Effekte – kein primärer Endpunkt für die Studie festgelegt wurde, sondern eine Reihe von Endpunkten definiert wurde: Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat, Reduktion der Schmerzintensität, Responderrate (Patienten mit einer Reduktion der Kopfschmerztage $\geq$ 50% oder einer Reduktion um mehr als 3 Punkte der Schmerzskala). Zusätzlich erhoben wurden der MIDAS, die Lebensqualität mit dem SF36 und die Patientenzufriedenheit. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer chronischen Migräne ohne Analgetika oder Triptanübergebrauch, die ihre Schmerzen auch occipital oder suboccipital wahrnehmen und gegenüber prophylaktischer Medikation therapierefraktär waren. Randomisiert wurde 2:1:1 in die drei Arme „Adjustable stimulation“ (individuelle Stimulationsparameter = Verumstimualtion), „Preset stimulation“ (fixe Stimulation über 1 Minute täglich = Shamstimulation) und „Medical management“ (Kontrolle). Zu den Einschlusskriterien gehörte das Ansprechen auf eine Nervus Occipitalisblockade mit Bupivacain. Ansprechen war dabei als 50%ige Reduktion der Migränekopfschmerzen in den 24 Stunden nach Injektion definiert. Non-Responder konnten ebenfalls eingeschlossen werden und wurden gesondert ausgewertet. Die Studie bestand aus einer Einschlussvisite, einer neunwöchigen Baselinephase mit anschließender Randomisierung. Stimuliert wurde mit zwei Systemen von Medtronic. Die Implantation erfolgte in Lokalanästhesie und beinhaltete eine intraoperative Testung der Parästhesieausdehnung, die anschließende Generatorimplantation in intravenöser Sedierung. Letztlich konnten 110 Patienten eingeschlossen werden, von denen 35 in der Baselinephase ausschieden und 75 zur Behandlung randomisiert wurden. Auswertbare Daten liegen von 29 Patienten („Adjustable stimulation“), 16 („Preset stimulation“), 17 („Medical management“) und 5 Patienten aus der

Gruppe von 8 Patienten die nicht auf die Occipitalisblockade ansprachen vor. Eine ≥ 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage oder eine Reduktion der Kopfschmerzintensität um 3 Punkte, erreichten 39% („Adjustable stimulation“), 6% („Preset stimulation“) und 0% („Medical management“) der Patienten. Die Unterschiede waren in der explorativen Analyse signifikant. Für Kopfschmerztage, Schmerzintensität, Schmerzdauer, maximale Schmerzintensität, Anzahl der kopfschmerzfreien Tage, Anzahl der Tage mit schwerem Kopfschmerz zeigte sich kein signifikanter Unterschied. In MIDAS und SF36 zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen gegenüber der Baseline, jedoch ein numerischer Vorteil ohne Signifikanz zugunsten der „Adjustable stimulation“ gegenüber den Vergleichsarmen. Bezüglich der Sicherheit zeigte sich bei insgesamt 53 implantierten Patienten zweimal eine erfolglose Implantation, so dass 51 Patienten definitiv mit einem Generator versorgt wurden. Insgesamt kam es zu 56 unerwünschten Ereignissen bei 36 der implantierten Patienten. Drei unerwünschte Ereignisse wurden als schwerwiegend qualifiziert, da sie eine Hospitalisation erforderten. Einmal kam es zu einer lokalen Infektion, einmal zur Kabelmigration und bei einem dritten Patienten zur ausgeprägten postoperativen Übelkeit. Bei 24% der Patienten kam es letztlich zur Verlagerung des Stimulationskabels. Langzeitschäden wurden nicht beobachtet. Eine Zunahme der Migräne berichteten 9% („Adjustable Stimulation“), 41% („Preset Stimulation“) und 24% („Medical Management“) Patienten. In der Diskussion bezeichnen die Autoren die ONS als „relativ sicher“ und die Wirksamkeit mit einer 39% Ansprechrate bei der „Adjustable stimulation“ vergleichbar mit dem Ansprechen auf andere Therapien der chronischen Migräne. Ein Ansprechen auf eine Occipitalisblockade war kein Prädiktor des Therapieerfolges. Die Verlagerung des Stimulationskabels wird als wesentliches technisches Problem angesehen. Die Gruppe der implantierten Patienten und die Nachbeobachtungszeit sind noch zu kurz, um definitive Aussagen zu den Langzeiteffekten machen zu können.

Kommentar:

Die Daten der ONSTIM Studie sind lange erwartet. Leider

kommt man aber auch beim zweiten und dritten Lesen dieses Manuskriptes zum Schluss, dass es konfus und in weitern Teilen trotz großformatiger Flussdiagramme schwer verständlich abgefasst ist und eine Beurteilung des Verfahrens letztlich in keiner Weise zulässt. Zur Durchführung klinischer Studien der Migräneprophylaxe gibt es Empfehlungen, für den Patienten ist die Reduktion der Kopfschmerztage entscheidend – dies ist der geeignete primäre Endpunkt. Man will wohl bei der Abschlussauswertung möglichst viele Türen für ein positives Ergebnis offen halten. Refraktär wird in der Arbeit sehr unkonkret als fehlendes Ansprechen oder Unverträglichkeit auf zwei unterschiedliche Wirkstoffklassen festgelegt. Betrachtet man die zur Verfügung stehenden Prophylaktika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (Betablocker, Topiramat, Valproinsäure, Flunarizin, Botulinumtoxin und andere) und berücksichtigt zusätzlich Kombinationen, kann man mit dieser Definition von „therapierefraktär“ nicht zufrieden sein. Nicht berichtet werden die Anzahl der Einnahmetage von Analgetika oder Triptanen. Weshalb die im Screeeningverfahren durchgeführte Occipitalisnervenblockade lediglich mit Bupivacain und nicht mit der Kombination Bupivacain und Steroid durchgeführt wurde, bleibt offen. Das Ausscheiden von einem Drittel der zur Screeningvisite eingeschlossenen Patienten die ursprünglich die Einschlusskriterien erfüllten, ist ausgesprochen groß. Insgesamt beantwortet die Publikation nur wenige Fragen und hilft bei der Frage, ob eine ONS eine therapeutische Option für Patienten mit chronischer Migräne ist leider wenig weiter. Die technischen Probleme mit den Stimulationskabeln und Lokalinfektionen sind weiter die Hauptprobleme des Verfahrens. Insgesamt handelt es sich um einen letztlich über 15 Seiten dahinmäanderndes Manuskript, das erhebliche Zweifel an der Qualität des Review-Prozesses von Cephalalgia aufwirft. Zu der Arbeit erschien ein Editorial von Schwedt (Cephalalgia 2011;31:262-263). Er weist auf die kleine Studienpopulation hin – und man muss sich tatsächlich fragen, wie viele Patienten nach 36 Monaten zur Auswertung zur Verfügung stehen. Vorteile sind der Ausschluss des Medikamentenübergebrauchs und die Sham-Vergleichsgruppe. Schwedt weist darauf hin, dass es keine

Phase einer Probestimulation gab, die möglicherweise im weiteren Verlauf prädiktiven Wert haben könnte, sondern lediglich eine intraoperative Teststimulation. Weiterhin wird ausgeführt, dass die Patienten unveränderte prophylaktische Medikation fortführen durften und dass es künftig wünschenswert wäre, diese möglichen Einflussfaktoren zu eliminieren. Schwedt gibt zu Bedenken, dass die Patienten der Studie 22 Jahre an Migräne erkrankt waren, davon durchschnittlich 10 Jahre bereits mit chronischer Migräne. Dies könnte zur Folge haben, dass die Patienten aufgrund des langen Krankheitsverlaufes weniger gut auf die Behandlung ansprechen. Eine Ansprechrate von 39% bedeute im Umkehrschluss, dass 61% der Patienten nicht auf eine solche Behandlung ansprechen und das die Patienten der „Adjustable stimulation“ zwar eine Reduktion der Kopfschmerztage von durchschnittlich 22,4 auf 15,7 Tagen erleben, sie damit aber per Definition immer noch die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen. Schwedt führt weiter aus, dass die Kombination mit einer supraorbitalen und einer occipitalen Nervenstimulation möglicherweise zu einem besseren Ergebnis führt. An der Sinnhaftigkeit einer noch invasiveren Therapie an einer dann noch kleineren Patientengruppe bestehen aus meiner Sicht erheblicher Zweifel. Abschließend: eine enttäuschende Publikation. (CG)