

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. M. Dichgans, Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung, Klinikum der Universität München, Feodor-Lynen-Str. 17, 81377 München (MD)
- Prof. Dr. med. H.C. Diener, Neurologische Universitätsklinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (HCD)
- Dipl.-Psych. Dr. G. Fritsche, Neurologische Universitätsklinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (GF)
- PD Dr. med. C. Gaul, Migräne und Kopfschmerzklinik Königstein, Ölmühlweg 31, 61462 Königstein im Taunus (CG)
- PD Dr. med. M. Gerwig, Neurologische Universitätsklinik Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (MAG)
- PD Dr. med. D. Holle-Lee, Neurologische Universitätsklinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DHL)
- Prof. Dr. Peter Kropp, Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie im Zentrum für Nervenheilkunde, Medizinische Fakultät der Universität Rostock, Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock (PK)
- Dr. med. S. Nägel, Neurologische Universitätsklinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (SN)
- Prof. Dr. med. A. Straube, Neurol. Univ.-Klinik, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München (AS)

Redaktion:

PD. Dr. med. D. Holle-Lee, Neurologische Universitätsklinik Essen und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum, www.kopfschmerz-news.de

• 26. Jahrgang • Nummer 2 • November 2015 • ISSN 1431-1623

Mit finanzieller Unterstützung der

- 1.) Firma Allergan, Ettlingen
- 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:

Inhalt:	Seite:
1. Kopfschmerz, Epidemiologie	4
2. Migräne, Akuttherapie	5
3. Migräne, prophylaktische Therapie	8
4. Migräne, Genetik	12
5. Menstruelle Migräne	13
6. Chronische Migräne	15
7. Kopfschmerz bei Medikamenten- übergebrauch	19
8. Kopfschmerz in der Schwangerschaft	20
9. Kopfschmerz vom Spannungstyp	21
10. Clusterkopfschmerz	22
11. Trigeminusneuralgie	23
12. Symptomatische Kopfschmerzen	24

©2015 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.

Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser der Kopfschmerz-News,

ich darf Sie zum 26. Jahrgang der Kopfschmerz-News begrüßen.

Mein herzlicher Dank gilt den Autoren dieser Ausgabe, die wieder viele interessante Studien für Sie kritisch referiert haben. Zudem möchte ich den Sponsoren dieser Ausgabe, Allergan und Bayer Vital, für Ihre Unterstützung danken.

Ich hoffe Sie verbringen eine besinnliche Vorweihnachtszeit und wünsche Ihnen viel Spaß bei der Lektüre der Kopfschmerz-News.

H.C. Diener

1. Kopfschmerz, Epidemiologie

Migräne und offenes Foramen ovale

In einer Vergleichsstudie von 203 Patienten mit Migräne und 212 Kontrollen zeigten die transthorakale Echokardiographie und der Bubble-Test keine erhöhte Prävalenz von einem offenen Foramen ovale bei der Migräne.

***Kahya Eren N, Bülbül NG, Yakar Tülüce S, Nazlı C, Beckmann Y. To be or not to be patent: The relationship between migraine and patent foramen ovale. Headache 2015, doi 10.1111/head.12618

Zusammenfassung:

Es gibt in der Zwischenzeit eine fast unübersehbare Zahl von meist retrospektiven Studien, die einen Zusammenhang zwischen einem offenen Foramen ovale und der Migräne mit Aura beschrieben haben. Dies hat dazu geführt, dass zwei randomisierte Studien durchgeführt wurden, bei denen es ein offenes Foramen ovale interventionell verschlossen wurde, um die Häufigkeit der Migräne-Attacken zu reduzieren. Beide Studien waren negativ. Im vorliegenden Fall handelt es sich um eine Studie aus der Türkei, die prospektiv durchgeführt wurde. In die Studie wurden 203 Migräne-Patienten und 205 Kontrollen aufgenommen, die bzgl. Alter und Geschlecht gleich verteilt waren. Bei allen Patienten wurde eine transthorakale Echokardiographie und der Bubble-Test durchgeführt, um ein offenes Foramen ovale nachzuweisen. Die Patienten waren im Schnitt 37 Jahre alt und 93% waren Frauen. 32% der Patienten litten unter einer Migräne mit Aura. Die Prävalenz eines offenen Foramen ovale war mit 42% vs. 44% in beiden Populationen gleich häufig. Es ergaben sich auch keine Unterschiede in der Prävalenz eines offenen Foramen ovale bei Patienten mit Migräne mit und ohne Aura.

Kommentar:

Diese gut durchgeführte Studie aus der Türkei belegt keinen Zusammenhang zwischen Migräne mit oder ohne Aura und einem offenen Foramen ovale. Es ist interessant zu beobachten, dass die meisten retrospektiven Studien einen Zusammenhang fanden, während die prospektiven Studien keinen Zusammenhang beobachten konnten. Dies legt nahe, dass es bei den retrospektiven Studien einen Bias gibt, da anzunehmen ist, dass eine Echokardiographie bei Migräne-Patienten nur dann vorgenommen wird, wenn es einen anderen Grund dafür gibt. Wahrscheinlich wäre es viel sinnvoller gewesen, die Ergebnisse von prospektiven diagnostischen Studien abzuwarten, bevor Therapie-Studien mit Intervention wie ein PFO-Verschluss begonnen werden. (HCD)

Kopfschmerz ist Stress-assoziiert

Das Ausmaß von Stress und Kopfschmerzhäufigkeit korrelieren miteinander. In einer populationsbasierten Longitudinalstudie konnten die Arbeitsgruppen aus Zürich und Essen interessante Zusammenhänge zwischen Intensität des wahrgenommenem Stress und der Kopfschmerzhäufigkeit darstellen.

****Schramm SH, Moebus S, Lehmann N, Galli U, Obermann M, Bock E, Yoon MS, Diener HC, Katsarava Z. The association between stress and headache: A longitudinal population-based study. Cephalgia. 2015 35(10):853-863.

Zusammenfassung:

Oft geben Patienten mit primären Kopfschmerzen an, dass Stress ein Hauptauslöser ihrer Kopfschmerzen sei. Leider wird der Begriff „Stress“ dann nur unscharf definiert, so dass klare Aussagen über den Zusammenhang mit den Kopfschmerzen nicht möglich sind. Auch ist der biologische Mechanismus, der zwischen Stress und primären Kopfschmerzen vermittelt, unbekannt. Die Arbeitsgruppen aus Zürich und Essen untersuchten nun den Zusammenhang zwischen Stress und dem Auftreten primärer Kopfschmerzen. Dabei wählten sie einen populationsbasierten Ansatz und filterten aus ursprünglich 18.000 Angefragten 9.944 Teilnehmer, aus denen sie 5.159 Teilnehmer mehrfach innerhalb von zwei Jahren befragen konnten. Neben einem Fragebogen zu Kopfschmerzen erfassten sie den wahrgenommenen Stress über eine visuelle Analogskala. Außerdem wurden die diagnostischen Kriterien zu Kopfschmerzen nach ICHD-2 und weitere Lebensstilfaktoren erfragt.

Neben den bekannten populationsbasierten Daten zur Kopfschmerzhäufigkeit bei Migräne, Kopfschmerz vom Spannungstyp und Migräne zusammen mit Kopfschmerz vom Spannungstyp fanden sich interessante Zusammenhänge zum Stresserleben. Dabei galt: Eine Zunahme der Kopfschmerzintensität geht in allen Kopfschmerzgruppen einher mit zunehmender wahrgenommener Stressbelastung. Beim Kopfschmerz vom Spannungstyp konnte sogar vorhergesagt werden, dass eine Zunahme der Stressbelastung um 10%-Punkte mit einer Zunahme der monatlichen Kopfschmerztagen um 6,4% einhergeht. Bei der Migräne konnte eine Zunahme um 4,3% ermittelt werden. Dabei waren die Zusammenhänge bei jüngeren Teilnehmern deutlich enger.

Aus der Studie kann direkt geschlossen werden, dass Stress ein wichtiger und zentraler Faktor bei primären Kopfschmerzen darstellt.

Kommentar:

Die Studie ist wegen ihres populationsbasierten Ansatzes und der Größe sehr überzeugend. Dabei kann gut herausgearbeitet werden, dass es Zusammenhänge zwischen wahrgenommenem Stress und dem Auftreten primärer Kopfschmerzen gibt. Es ergibt sich daraus ein zwingendes Plädoyer für die Anwendung nicht-medikamentöser Therapieansätze, wie beispielsweise von Stress-Management-Verfahren bei der Behandlung von Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp. (PK)

2. Migräne, Akuttherapie

Triptane zur Behandlung akuter Migräne-Attacken: Eine Meta-Analyse.

Triptane haben eine gute, aber keine überragende Wirkung bei der Behandlung akuter Migräne-Attacken. Ein Nachteil ist die relativ begrenzte Wirkdauer, die bei 20 bis 30% der Patienten eine erneute Einnahme des Migränemittels notwendig macht.

****Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, Peterson J, Coyle D, Skidmore B, Gomes T, Clifford T, Wells G. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*. 2015 Jul;55 Suppl 4:221-35.

Zusammenfassung:

Migräne-Attacken wurden bis zu Beginn der 90iger Jahre mit Acetylsalicylsäure, Paracetamol, nicht-steroidalen Antirheumatika oder Mutterkornalkaloiden behandelt. Diese Substanzen waren zum Teil schlecht wirksam oder hatten wie Mutterkornalkaloide unangenehme Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen. Die Einführung der Triptane,

wie als erstes Triptan Sumatriptan, stellte einen Durchbruch in der Migräne-Therapie dar und für viele Patienten war es zum ersten Mal möglich geworden, die Migräne-Attacken erfolgreich zu behandeln. In der Folgezeit wurden dann 7 Triptane entwickelt und zugelassen, nämlich Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan. Die meisten Zulassungsstudien wurden gegen Placebo durchgeführt. Direkte Vergleichsstudien gibt es relativ wenige, so dass man bei einem Vergleich zwischen den einzelnen Triptanen und einem Vergleich mit der Standardtherapie der Migräne, auf Meta-Analysen angewiesen ist.

Die Autoren aus Kanada identifizierten 133 Studien zur Behandlung akuter Migräne-Attacken mit Triptanen, die den hohen methodischen Ansprüchen der Autorengruppen genügten. Die Besserung der Kopfschmerzen innerhalb von 2 Stunden von schwer und mittelschwer oder leicht bis keine Kopfschmerzen gelang im Mittel bei 42 bis 76% der Patienten nach der Einnahme eines Triptans. Die Prozentzahlen für Schmerzfreiheit nach 2 Stunden lagen zwischen 18 und 50%. Eine anhaltende Besserung der Kopfschmerzen nach 24 Stunden wurde bei 29 bis 50% der Patienten erreicht und Schmerzfreiheit über 24 Stunden bei 18 bis 33% der Patienten. Eine zweite Einnahme eines Triptans oder eine andere Kopfschmerztherapie war bei 20 bis 34% der Patienten notwendig. In Vergleichsstudien waren Triptane besser wirksam als Mutterkornalkaloide, nicht-steroidale Antirheumatika, Acetylsalicylsäure und Paracetamol. Die wirksamste Substanz innerhalb der Triptane war die subkutane Gabe von Sumatriptan. Bei den oralen Triptanen waren am besten wirksam Rizatriptan, Zolmitriptan und Eletriptan. Die Kombination eines Triptans mit Acetylsalicylsäure oder einem nicht-steroidalem Antirheumatikum war wirksamer als die jeweilige Monotherapie.

Kommentar:

Diese große Meta-Analyse, die eine Patientenpopulation zwischen 56.180 und 22.963 für die einzelnen Endpunkte analysierte, zeigte insgesamt eine gute Wirksamkeit der Triptane, wobei der wichtigste Endpunkt Schmerzfreiheit nach 2 Stunden ist. Die Meta-Analyse zeigt auch eine Überlegenheit der Triptane gegenüber der bislang zur Verfügung stehenden Standardtherapie. Dies rechtfertigt im klinischen Alltag bei Patienten mit mittelschweren Migräne-Attacken zunächst nicht-steroidale Antirheumatika, Acetylsalicylsäure, Paracetamol zu versuchen und bei Therapieversagen auf Triptane umzusetzen. Bei Patienten mit schweren Migräne-Attacken bietet sich allerdings an, die Therapie direkt mit Triptanen zu beginnen. Das mit Abstand wirksamste Triptan ist die subkutane Injektion von Sumatriptan, wobei man in Deutschland das Gefühl hat, dass angesichts der geringen Verordnungszahlen, diese hochwirksame Therapie partiell in Vergessenheit geraten ist. Die Autoren haben in ihrer Studie nur die Wirksamkeit der Triptane untersucht und keine Analyse der Nebenwirkungen vorgenommen. (HCD)

Intranasaler Sumatriptan-Puder (AVP-825): eine neue Applikationsform für die Attackentherapie der Migräne

In der Target-Studie wurde Placebo-kontrolliert die Wirksamkeit von AVP-825, einem atemungskontrollierten Device zur intranasalen Applikation eines niedrig dosiertem Sumatriptan-Puders (22mg), untersucht. Bezüglich des primären Endpunktes (2 Stunden Kopfschmerzbesserung) zeigte sich eine Überlegenheit des Verums gegenüber der Placebokontrolle. Es bleibt abzuwarten, ob dieses Device einen wirklichen klinischen Vorteil gegenüber den aktuell zur Verfügung stehenden Triptanen erbringt.

***Cady R, McAllister PJ, Spierings ELH, Messina J, Carothers J, Djupesland PG, Mahmoud RA. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Breath Powered Nasal Delivery of Sumatriptan Powder (AVP-825) in Treatment of Acute Migraine (The TARGET Study), Headache 2014;

Zusammenfassung:

In der doppelblinden TARGET-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von nasalem Sumatriptan-Puder untersucht, welcher mittels eines speziellen Applikators atemkontrolliert eingebracht wird (AVP-825). Als Placebo-Kontrolle wurde Laktose-Pulver mittels des gleichen Devices appliziert. Dieser Applikator soll sicherstellen, dass der Wirkstoff direkt und (nahezu) ausschließlich über die Nasenschleimhaut resorbiert wird. 230 Patienten mit Migräne ohne Aura wurden in die Studie eingeschlossen, wobei insgesamt 223 Patienten eine Migräneattacke mittels des Devices behandelten. Bezüglich des primären Endpunktes (Kopfschmerzreduktion nach 2 Stunden) zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Verumbehandlung (68% vs. 45%, $p=0,002$). 30 Minuten nach Behandlung ließ sich zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich des sekundären Endpunktes Kopfschmerzbesserung nachweisen. Auch bezüglich weiterer sekundärer Endpunkte (Schmerzreduktion nach 24 und 48 Stunden, Schmerzfreiheit nach 2 Stunden, Verwendung von Notfall-Akutmedikation), ließ sich ein Überlegenheit von AVP-825 verglichen mit Placebo nachweisen. Triptan-typische Nebenwirkungen traten nur bei wenigen Patienten auf. Schwerwiegende Nebenwirkungen der Behandlung traten in dieser Studie nicht auf.

Kommentar:

Triptane stellen die First-line Therapie zur Behandlung akuter Migräneattacken dar. Trotz vorhandener verschiedener Präparate und Applikationsformen (oral, s.c., nasal, Supp.) kann nicht bei allen Anwendern ein optimaler Therapieerfolg erreicht werden. Insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Übelkeit und Erbrechen ist die Wirkung der Triptane oftmals eingeschränkt. Zudem kommt es generell häufig zum Auftreten von Wiederkehrkopfschmerzen nach initial erfolgreicher Behandlung. Auch Nebenwirkungen wie Parästhesien und Engegefühl in der Brust limitieren bei einigen Patienten die Anwendung von Triptanen.

Mit dem AVP-824 steht nun ein neues Device zur nasalen Applikation zur Verfügung, welches sich insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Übelkeit und Erbrechen anbieten könnte und durch Resorption über die Nasenschleimhaut eine schnellere Wirksamkeit verglichen mit oral eingenommenen Triptanen verspricht. Vorstudien haben gezeigt, dass der größte Teil des Sumatriptans durch diese Applikationsform in die Nasenhöhle eingebracht wird^{1,2} und nicht (wie es bei herkömmlichen Triptan-Nasensprays üblich ist) zu erheblichen Anteilen geschluckt und dann doch intestinal resorbiert wird. Allerdings ist noch nicht eindeutig belegt, ob diese Applikationsform wirklich eine klinische Überlegenheit gegenüber anderen Triptanen erbringt. In dieser Studie zeigt sich der ausgeprägteste Therapieeffekt erst nach 90 Minuten, was anzweifeln lässt, ob dies wirklich eine schnellere Wirksamkeit als bei oralen Triptanen darstellt. Auch der erwartungsgemäß Device-assoziierte hohe Placeboeffekt macht eine Beurteilung der Wirksamkeit von AVP-824 schwierig. Letztendlich muss AVP-824 seine Überlegenheit in Head-to-Head-Studien verglichen mit oralen Triptanen, Triptan-Nasensprays und Sumatriptan s.c. noch unter Beweis stellen um abschätzen zu können, ob Patienten von diesem Produkt wirklich eine Therapieverbesserung bezüglich Schnelligkeit des Therapieeffektes, Nebenwirkungen usw. erwarten können, die die sicherlich höheren Kosten des Devices rechtfertigen kann. (DHL)

Literatur:

1. Djupesland PG, Skretting A, Winderen M, Holand T. Breath actuated device improves delivery to target sites beyond the nasal valve. *Laryngoscope*. 2006; 116:466-472
2. Djupesland PG, Skretting A. Nasal deposition and clearance in man: Comparison of a bidirectional powder device and a traditional liquid spray pump. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012; 25:280-289.

3. Migräne, prophylaktische Therapie

L-Carnitin ist nicht wirksam zur Migräneprophylaxe

Da immer nur ein Teil der Patienten auf eine Migräneprophylaxe anspricht und viele Patienten Nebenwirkungen befürchten und die Nebenwirkungsrate der gut etablierten Substanzen (Betablocker, Topiramat, Trizyklika und Flunarizin) recht hoch sind, gibt es weiteren Bedarf an gut verträglichen wirksamen Prophylaktika. Das als Nahrungsergänzungsmittel bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen bereits untersuchte L-Carnitin wurde nun in einer randomisierten, plazebokontrollierten dreifach verblindeten Crossoverstudie untersucht.

*** Hagen K, Brenner E, Linde M, Gravdahl GB, Tronvik EA, Engström M, Sonnewald U, Helde G, Stovner LJ, Sand T. Acetyl-l-carnitine versus placebo for migraine prophylaxis: A randomized, triple-blind, crossover study. *Cephalalgia* 2015;35:987-95.

Zusammenfassung:

L-Carnitin hat eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel der Zelle und ist auch in die mitochondriale Energiebereitstellung involviert. Da Coenzym Q10 und Riboflavin in der Migräneprophylaxe wirksam sind und eine Dysfunktion im Bereich der Energiebereitstellung bei der Migräne diskutiert wird¹, liegt es auch nahe, Carnitin in dieser Indikation zu untersuchen, zumal eine erste Studie zur Wirksamkeit im Kindesalter als Abstrakt vorliegt². In die Studie wurden Migränepatienten im Alter von 18-65 Jahren eingeschlossen, die wenigstens zwei Migräneattacken in vier Wochen berichteten. Zunächst erfolgte eine Baselineerhebung über vier Wochen, die auf acht Wochen ausgedehnt werden konnte, wenn zu wenige Attacken auftraten. Schließlich konnten 72 Studienteilnehmer randomisiert werden, die für 12 Wochen 3gr. Acetyl-L-Carnitin oder Plazebo täglich erhielten. Nach einer vierwöchigen Auswaschphase erhielten sie dann die korrespondierende Substanz (Plazebo oder 3 gr. Acetyl-L-Carnitin). Die Einnahme von L-Carnitin begann jeweils mit 1,5 gr. am Tag in der ersten Woche und wurde bei guter Verträglichkeit auf 3 gr. am Tag als Einmalgabe ab der zweiten Woche erhöht. Primärer Endpunkt war die Anzahl der Tage mit moderaten oder starken Kopfschmerzen, sekundäre Endpunkte Kopfschmerztage insgesamt, Kopfschmerzintensität, Bedarf an Akutmedikation und der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Kopfschmerztage um $\geq 50\%$. Zusätzlich analysiert wurden Veränderungen in der psychometrischen Diagnostik (eingesetzt wurde der HADS). 88% der Studienteilnehmer waren Frauen, das mittlere Alter lag bei 39 Jahren, im Mittel bestanden 3,6 Migräneattacken pro Monat (5,7 Tage) Insgesamt kam es zum über die Gruppen gleich verteilten Dropout von 8 Patienten in der Studie. Die Studie zeigte weder hinsichtlich des primären noch aller sekundären und zusätzlichen Endpunkte einen signifikanten Unterschied zwischen Verum und Plazebo. Die Autoren diskutieren, als Gründe für dieses negative Studienergebnis, dass die optimale Dosis für L-Carnitin unbekannt sei (wegen der guten Verträglichkeit, könne man aber auch höhere Dosen einsetzen) und dass die Anzahl der Kopfschmerztage zur Baseline möglicherweise zu niedrig gewesen sei, um signifikante Veränderungen zu zeigen.

Kommentar:

L-Carnitin ist unwirksam zur Migräneprophylaxe, daran lässt das Studienergebnis keinen Zweifel und anders als in anderen Studien, die aus finanziellen Gründen oder Überschätzung möglicher Effekte mit zu geringer Teilnehmerzahl durchgeführt wurden, lässt die Ergebnistabelle in der Publikation auch keine Hoffnung entstehen, dass die Studie mit größerer Teilnehmerzahl positiv hätte werden können. Es zeigt sich auch als Trend kein von Placebo unterschiedlicher Effekt. Sicherlich ist das Design der Studie gut gewählt, die niedrige Dropout-Rate ist aber überraschend, geht die Studie doch über 8 Monate (Baseline 4 Wochen, zwei Behandlungsphasen von je 12 Wochen und Auswaschphase von 4 Wochen) ohne dass sich deutliche Effekte zeigen. Auch wenn der mitochondriale Energiestoffwechsel für die Migräne relevant sein sollte, der Schlüssel zur Therapie liegt nicht in der Substitution von Carnitin. Die Suche geht weiter (CG).

Literatur:

1. Markley HG. CoEnzyme Q10 and riboflavin: the mitochondrial connection. Headache 2012;52 Suppl 2:81-7.
2. Nicolodi M, Sicuteri F. Acetyl-L-carnitine in behavior and prophylaxis of migraine in children and preadolescents. Cephalalgia 2000;20:306

Simvastatin und Vitamin D 3 zur Migräne-Prophylaxe**Möglicherweise führt die Kombination von Simvastatin und Vitamin D 3 zu einer Reduktion von Migränetagen in der Migräne-Prophylaxe.**

****Buettner C, Nir RR, Bertisch SM, Bernstein C, Schain A, Mittleman MA, Burstein R. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized controlled trial. Ann Neurol. 2015 Sep 29. doi: 10.1002/ana.24534. [Epub ahead of print]

Zusammenfassung:

Die bisherige medikamentöse Prophylaxe der Migräne ist dadurch gekennzeichnet, dass viele der Substanzen unerwünschte Nebenwirkungen haben und deshalb die Compliance nicht besonders hoch ist. Die Arbeitsgruppe um Burstein in Boston hatte tierexperimentell belegt, dass Statine pleiotrope Effekte haben und die endotheliale Funktion verbessern. In einer populationsbezogenen Studie hatten sie herausgefunden, dass möglicherweise die Kombination von Statinen und Vitamin D die Migräne-Frequenz reduzieren kann. Deshalb führten sie jetzt eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie durch.

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie mit einer 12-wöchigen Baseline-Periode und einer Behandlungsperiode von 24 Wochen. Es wurden 57 Erwachsene mit episodischer Migräne eingeschlossen. Die Studienteilnehmer erhielten 2 x 20 mg Simvastatin pro Tag plus 1000 IE Vitamin D3 zweimal täglich oder Placebo. Einschlusskriterium war eine Migränehäufigkeit von mehr als 4 Tagen pro Monat. Der primäre Endpunkt war die Änderung der Migräne-Tage zwischen der Baseline-Periode und den Wochen 1 bis 12 und 13 bis 24. Außerdem wurde die Responderrate berechnet, d. h. der Prozentsatz der Patienten mit einer über 50%igen Reduktion der Migräne-Tage.

28 Teilnehmer erhielten die aktive Behandlung und 29 Placebo. Das mittlere Alter betrug 40 Jahre in der aktiven Behandlungsgruppe und 28 Jahre in der Placebo-Gruppe. Über 90% der Teilnehmer waren Frauen. In der 12-wöchigen Baseline-Phase hatten die Patienten in der aktiven Behandlungsgruppe im Schnitt 25 Kopfschmerztage und in der Placebo-Gruppe 18. In den ersten 12 Wochen kam es in der aktiven Behandlungsgruppe zu einer Reduktion von

durchschnittlich 8 Migräne-Tagen und in der zweiten 12-wöchigen Behandlungsphase von 9 Tagen. In der Placebo-Gruppe kam es im ersten Abschnitt zu einer durchschnittlichen Zunahme von 1 Migräne-Tag und in der zweiten Behandlungsphase von 3 Migräne-Tagen. Diese Unterschiede waren mit P-Werten von <0.001 signifikant. Die Responderrate betrug 25% und 29% in der ersten und zweiten Behandlungsphase mit Verum und 3% in der Placebo-Gruppe. Bei den Nebenwirkungen ergaben sich keine Unterschiede.

Kommentar:

Diese prospektive randomisierte Studie scheint auf den ersten Blick zu belegen, dass die Kombination von Simvastatin und Vitamin D in der Migräne-Prophylaxe wirksam ist. Die Studie selbst ist technisch gut durchgeführt und hat eine lange Baseline und Beobachtungsphase. Allerdings ist die Zahl der Patienten sehr gering und es ergab auch signifikante Unterschiede in bestimmten Charakteristika zum Zeitpunkt der Randomisierung. Besonders auffällig ist der fehlende Placebo-Effekt. Es ist außerordentlich ungewöhnlich, dass in Studien zur Migräne-Prophylaxe Placebo nicht zu einer Reduktion der Migräne-Häufigkeit führt. Darüber hinaus kann die Studie nicht beantworten, welche der beiden Therapien möglicherweise die wirksamer ist. Ein großer Vorteil dieser Form der Migräne-Prophylaxe ist die Tatsache, dass fast keine Nebenwirkungen auftraten. Bevor jetzt Simvastatin und Vitamin D 3 in die Migräne-Prophylaxe eingeführt werden, muss noch eine größere randomisierte Studie durchgeführt werden um diese Ergebnisse zu replizieren. (HCD)

TEV-48125, ein monoklonaler Anti-CGRP-Antikörper in der Prophylaxe der hochfrequenten episodischen Migräne

Die Gabe von 225 oder 675 mg TEV-48125, einem CGRP-Antikörper alle 28 Tage als subkutane Injektion, ist sicher und wird gut toleriert. Die Substanz ist wirksam in der Migräne-Prophylaxe bei häufiger episodischer Migräne.

*****Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, Loupe PS, Burstein R, Newman LC, Lipton RB. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14:1081-1090.

Zusammenfassung:

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) wird während Migräne-Attacken ausgeschüttet. CGRP ist ein potenter Vasodilatator und hat offenbar eine Vielzahl von biologischen Wirkungen im ZNS, die bisher nicht ausreichend geklärt sind. CGRP-Antagonisten wurden zur Behandlung von Migräne-Attacken entwickelt und waren auch wirksam. Die weitere Entwicklung dieser Substanzen musste allerdings wegen hepatotoxische Nebenwirkungen eingestellt werden. Der nächste Therapie-Ansatz war die Entwicklung von monoklonalen humanisierten Antikörpern gegen CGRP zur Migräne-Prophylaxe. Ein solcher Antikörper ist TEV-48125.

Es handelt sich um eine multizentrische randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase IIb Studie, in die Patienten mit 8 bis 14 Migräne-Tagen pro Monat rekrutiert wurden. Nach einer 28-tägigen Run-in-Phase erhielten die Patienten alle 4 Wochen eine subkutane Gabe von 225 mg oder 675 mg TEV-48125 oder Placebo. Die Kopfschmerzhäufigkeit wurde in einem elektronischen Tagebuch erfasst. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Migräne-Tage zwischen Baseline und den Wochen 9 bis 12. Der sekundäre Endpunkt war die Reduktion der Kopfschmerztage.

In die Studie wurden 297 Teilnehmer eingeschlossen. 104 erhielten Placebo, 95 die niedrige und 96 die hohe Dosis von TEV-48125. Die Patienten waren im Mittel 41 Jahre alt und 90% waren Frauen. Die mittlere Zahl der Migräne-Tage pro Monat betrug 11, die mittlere Zahl der Kopfschmerztage pro Monat betrug 12,5, an 10 Tagen pro Monat wurden Medikamente eingenommen, an 8,4 Tagen Triptane. Die Abnahme der Migräne-Tage zwischen Baseline und Woche 9 bis 12 betrug 3,46 Tage für Placebo, 6,72 Tage für die niedrige Dosis und 6,09 Tage für die hohe Dosis von TEV-48125. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant. Die Differenz der Kopfschmerztage betrug 2,63 Tage zwischen Placebo und der niedrigen Dosis und 2,58 Tage zwischen Placebo und der hohen Dosis von TEV-48125, auch diese Unterschiede waren signifikant. Die Zahl der berichteten Nebenwirkungen war zwischen den drei Therapiegruppen nicht unterschiedlich.

Kommentar:

Es gibt jetzt vier neue CGRP-Antikörper oder Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor, die alle in Phase II Studien besser wirksam sind als Placebo. Besonders hervorzuheben ist das gute Nebenwirkungsprofil, das sich nicht von Placebo unterscheidet. Soweit bisher zu beurteilen, ist die Entwicklung von Antikörpern gegen den therapeutischen Antikörper bisher kein größeres Problem. Allerdings liegen für alle Substanzen bisher keine Langzeitbehandlungsdaten vor. Der nächste Schritt in der Entwicklung von TEV-48125 wird sein, die Ergebnisse dieser Studie durch eine große Phase III Studie zu bestätigen. (HCD)

Doch nur was für Clusterkopfschmerz? Die Occipitalisblockade als Kurzzeit-Migränepräventivum?

Viele Migränepatienten meiden die systemisch medikamentöse Therapie, andere wünschen rasche Besserung bei akuten Exazerbationen Ihre Migräne, wieder andere profitieren nicht ausreichend oder zu langsam von der begonnenen medikamentösen Prophylaxe. Diese und weitere Situationen bringen einen als Kliniker in die Bedrängnis, den Patienten zusätzliche Therapieoptionen anbieten zu wollen. Einige Neurologen und Schmerztherapeuten behandeln ihre Patienten mit Occipitalisblockaden. Wissenschaftliche Evidenz diesbezüglich besteht nicht. Diese Doppelblindstudie untersucht die Wirksamkeit der Methode bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne.

****Dilli E, Halker R, Vargas B, Hentz J, Radam T, Rogers R, Dodick D. Occipital nerve block for the short-term preventive treatment of migraine: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2015;35(11):959-68.**

Zusammenfassung:

Die Wirksamkeit der Occipitalisblockade bei Patienten mit Clusterkopfschmerz wird hierzulande sehr regelmäßig genutzt und die Wirksamkeit ist in Studien gut belegt. Seltener kommt die Methode bei Patienten mit Migräne zum Einsatz, zwar existieren hierzu Beschreibungen aus früher Vergangenheit der interventionellen Kopfschmerztherapie und offene Studien, die die Wirksamkeit nahelegen, allerdings gab es bis dato keine placebokontrollierte Studien zur Evaluation des Verfahrens. Diese amerikanische Arbeit holt dies nach und untersucht nun erstmals die Wirksamkeit bei Patienten mit Migräne verblindet und kontrolliert. Hierzu wurden 69 Patienten mit episodischer und chronischer Migräne eingeschlossen und je nach Kopfschmerzlokalisierung ein oder beidseitig mit Verum (2,5ml

0,5%tiges Bupivacain + 0,5ml (20mg) Methylprednisolon) oder Placebo (2,75m NaCl + 0,25ml 1% Lidocain) injiziert. Kopfschmerztagebücher wurden 4 Wochen vor und nach der Injektion geführt und primärer Endpunkt war die Ansprechrate (definiert als 50%tige Reduktion der Frequenz von moderater oder starken Kopfschmerzen). Die Wirksamkeits-Auswertung konnte für 33 (Verum) vs. 30 (Placebo) Patienten erfolgen. Die Autoren berichten keine signifikanten Unterschiede für die Baseline Demographie- und Migränecharakteristika (z.B: mittlere Frequenz von mindestens moderaten Migränetagen 9,8 vs 9,5). Dies bezüglich werden allerdings keine p-Werte angegeben. Unterschiede scheinen für jeweils an mehr als 15 Tagen/Monat bestehenden schwere Migräne-Kopfschmerzen (18% (6/33) vs. 10% (3/30)) und die Einnahme von Akutmedikation (12% vs. 23%) zu bestehen. In der Analyse konnten weder für den primären Endpunkt „Ansprechrate“ noch für einen der sekundären Endpunkte (Reduktion der mittleren Migräne-Frequenz, Anzahl der Stunden mit moderatem oder starkem Kopfschmerz, Anzahl der Tag mit eingenommener Akutmedikation. Rate der Patienten mit moderaten oder schweren Kopfschmerzen an mehr als 15 Tagen und derer mit eingenommener Akutmedikation an mehr als 15 Tagen) oder den AEs konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Verum gefunden werden.

Kommentar:

Die Aussagekraft dieser Arbeit wird durch mehrere Punkte limitiert. Durch den Einschluss von sowohl episodischen als auch chronischen Migräne-Patienten kann bei kleiner Patientenzahl nicht unterschieden werden, ob die Methode für eine der Untergruppen nicht doch wirksam ist. Des Weiteren könnte die aktive Komponente in der Placebogruppe (kurzwirksames Lidocain, welches zur Optimierung der Verblindung eingesetzt wurde) die Daten doch beeinflusst haben. Die Ansprechrate in der Placebogruppe war allerdings mit 30% im zu erwartenden Bereich. Letztlich schwächen die oben angesprochenen Unterschiede der Baseline-Charakteristika die Aussagekraft der Studie zusätzlich ein. Schlussfolgernd kann gesagt werden, dass die hier angewandte Occipitalisblockade beim gemischten Patientenkollektiv keine Wirksamkeit zur Kurzzeitprävention zu haben scheint. Weiter Studien werden allerdings nötig sein um dieses zu sichern. (SN)

4. Migräne, Genetik

Subgruppen in Migräne haben mehr genetische Gemeinsamkeiten als erwartet.

Jahrelang gab es in genetischen Studien zur Migräne Diskussionen, ob eine Aufteilung in diagnostische Untergruppen sinnvoll ist. In dieser Arbeit wird gezeigt, dass solche Untergruppen mehr Gemeinsamkeiten als Unterschiede in ihrem genetischen Profil zeigen und dass dies Auswirkungen auf zukünftige Studien hat.

**** Nyhalt DR et al. Concordance of genetic risk across migraine subgroups: Impact on current and future genetic association studies. Cephalalgia 2015; 35:489-499.

Zusammenfassung:

In genetischen Assoziationsstudien (GWAS) werden häufige genetische Varianten in Fall-Kontroll-Studien auf ihre Assoziation mit einem Phänotyp untersucht. In Studien zur Migräne wurden hier zuletzt vor allem definierte Untergruppen untersucht - unter der Vorstellung, dass der phänotypischen Variabilität eine genetische Homogenität zugrunde liegt. So wurden vor allem für die Subgruppen Migräne mit Aura (MA) und Migräne ohne Aura (MO) eigene

Assoziationsstudien durchgeführt, die jeweils zur Identifikation subgruppenspezifischer genetischer Risikovarianten führten^{1,2}.

In der vorliegenden Arbeit wird mittels verschiedener Methoden der statistischen Genetik gezeigt, dass in allen untersuchten Subgruppen (MA vs. MO, männlich vs. weiblich und klinikbasiert vs. populationsbasiert) das Allel, das zu einem erhöhten Risiko der Erkrankung beiträgt (Effektallel), in einem hohen Maße übereinstimmt. Dies deutet auf eine genetische Homogenität zwischen den MA und MO besteht. Überraschenderweise war unter Betrachtung spezifischer Varianten die genetische Effektstärke in MO regelmäßig höher als bei MA, obwohl die Erbllichkeit von MA laut epidemiologischen Studien weit höher liegt als bei MO. Dies könnte daran liegen, dass die sich MA Subgruppe heterogener darstellt als die MO Subgruppe und es einer weiteren Subklassifizierung der MA Patienten bedarf. Dasselbe Resultat wurde für Patienten in klinikbasierten Studien gezeigt, die wohl weit homogener sind als Patienten in populationsbasierten Studien. Dies wird den strengeren diagnostischen Kriterien von klinikbasierten Studien zugeschrieben. Ebenso gibt es Anzeichen für eine höhere genetische Homogenität bei Männern als bei Frauen. Alles in Allem legen diese Resultate nahe, dass die genetischen Gemeinsamkeiten zwischen den untersuchten Subgruppen weitaus größer sind als die Unterschiede. Bei neuen genetischen Untersuchungen sollte auf die Trennung der einzelnen Gruppen verzichtet werden, um die möglichst größte Anzahl an Patienten einzuschließen und damit die statistische Power zu erhöhen.

Kommentar:

Die Arbeit liefert eine systematische und detaillierte Darstellung des Problems. Da es sich um eine Arbeit der statistischen Genetik handelt, sind die einzelnen Schritte der Analyse durchaus komplex und auch die Resultate sind für einen Nicht-Genetiker schwerlich zu verstehen. Jedoch wurde hier sehr sauber und auch nachvollziehbar gearbeitet. Dementsprechend sind die Schlussfolgerungen von höchster Qualität. Letztere basieren auf dem bei weitem größten genetischen Datensatz zur Migräne, der aktuell verfügbar ist. Weitere genetische Studien werden zeigen, ob sich diese Resultate bestätigen. (MD)

Literatur:

1. Anttila et al.,
2. Freilinger et al

5. Menstruelle Migräne

Die Behandlung der menstruellen Migräne bleibt schwierig

Triptane wirken bei menstruellen Migräne-Attacken signifikant besser als Placebo. Zur Kopfschmerzprophylaxe können niedrig dosierte Triptane über einen Zeitraum von 4 bis 6 Tagen eingesetzt werden. Andere Methoden und Medikamente zur Kopfschmerzprophylaxe sind wahrscheinlich unwirksam.

****Nierenburg Hdel C, Ailani J, Malloy M, Siavoshi S, Hu NN, Yusuf N. Systematic review of preventive and acute treatment of menstrual migraine. Headache. 2015;55:1052-1071.**

Migräne-Attacken, die vor, während und nach der weiblichen Periode auftreten, gelten als besonders intensiv, langdauernd und schwer zu behandeln. Mit dieser Behauptung ist allerdings ein Selektionsbias verbunden, da üblicherweise nur Frauen mit sehr langen und

schweren Migräne-Attacken während der Menstruation einen Neurologen oder eine Neurologin aufsuchen.

Die Autoren von der Georgetown University in Washington haben eine systematische Literaturrecherche durchgeführt und 11 Artikel zur Akut-Therapie der menstruellen Migräne und 25 Publikationen zur präventiven Therapie der menstruellen Migräne identifiziert. Bezüglich der Akut-Therapie wurden 7 randomisierte Studien mit Triptanen durchgeführt, wobei diese Frovatriptan, Naratriptan, Almotriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan umfassten. Bei den meisten Studien handelt es sich um Zulassungsstudien für diese Substanzen, wobei im Rahmen dieser Studien Migräne-Attacken die während der Menstruation auftraten, getrennt ausgewertet wurden. Als Vergleich diente eine Behandlung mit Placebo. In allen Studien war das Triptan Placebo überlegen. In den meisten Studien wurde als Endpunkt eine Besserung der Kopfschmerzen von schwer und mittelschwer auf leicht oder kein Kopfschmerz verwendet. In einem direkten Vergleich war Frovatriptan 2,5 mg genauso wirksam wie Almotriptan 2,5 mg. Zwischen Sumatriptan 50 und 100 mg bestand kein Unterschied. In einer Studie wurde Rizatriptan 10 mg als Monotherapie, Dexamethason 4 mg und die Kombination verglichen. Da war Rizatriptan wirksamer als Dexamethason und die Kombinationstherapie wirksamer als die Monotherapie mit Rizatriptan. In acht Studien wurde die Kopfschmerzprophylaxe mit Triptanen untersucht, wobei in den meisten Studien die Prophylaxe 1 bis 2 Tage vor dem erwartenden Beginn der Periode einsetzte und für 4 bis 6 Tage durchgeführt wurde. Dabei war eine Kopfschmerzprophylaxe mit Frovatriptan 2,5 mg 1- oder 2-mal täglich besser wirksam als Placebo. Dies galt auch für Zolmitriptan 2,5 mg 2- oder 3-mal täglich sowie für Naratriptan 1 mg 2-mal täglich. Die Studien zur Östrogen-Substitution sind fast alle unbrauchbar, da sie methodisch schlecht waren oder nur sehr geringe Patientenzahlen umfassten. Die einzig vernünftige Studie aus England zeigte, dass ein Östradiol Gel verglichen mit Placebo zwar die Häufigkeit von Migräne-Attacken während der Periode verringert, aber anschließend zu einem Rebound-Phänomen führt. Die Datenlage zum Einsatz nicht-steroidaler Antirheumatika ist ebenfalls sehr schlecht, da die Studien eine insuffiziente Methodik und geringe Patientenzahlen aufwiesen. Eine Studie zur Verum-Akupunktur vs. Placebo-Akupunktur war negativ.

Kommentar:

Diese Literaturübersicht zeigt, dass eigentlich nur die Wirksamkeit von Triptanen in der Behandlung der akuten Migräne-Attacke und die Kopfschmerzprophylaxe mit der Gabe von Triptanen über 4-6 Tage belegt sind. Zweifelsfrei besteht ein erheblicher Forschungsbedarf zum Einsatz der in den Leitlinien empfohlenen nicht-steroidalen Antirheumatika sowie zum Kurz- oder Langzeiteinsatz einer Hormonsubstitutionstherapie. Hier sollten in Zukunft noch größere randomisierte Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt werden. (HCD)

Transkranielle Gleichstromstimulation hilft möglicherweise in der Behandlung der menstruellen Migräne

Diese Proof-of-concept-Studie zeigt einen leichten prophylaktischen Effekt bezüglich der menstruellen Migräne bei Anwendung der kathodalen transkraniellen Gleichstromstimulation über dem visuellen Kortex in den Tagen vor der Menstruation. Allerdings ist der Effekt im Vergleich zur Sham-Behandlung nicht signifikant, so dass weitere Studien zeigen müssen, ob es sinnvoll ist, dieses Verfahren in die Behandlung der menstruellen Migräne zu integrieren.

*** Wickmann F, Stephani C, Czesnik D, Klinker F, Timäus C, Chaieb L, Paulus W, Antal A. Prophylactic treatment in menstrual migraine: A proof-of-concept study. *J Neurol Sci* 2015;354:103-109

Zusammenfassung:

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien zum therapeutischen Einsatz von Neurostimulation bei Migräne publiziert. In der vorliegenden Arbeit wurde kathodale transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) bei 20 Patientinnen mit menstrueller Migräne an fünf aufeinander folgenden Tagen vor der erwarteten Menstruation für jeweils 20 Minuten über dem primären visuellen Kortex appliziert. Dies erfolgte über drei Monatszyklen in einem randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Design. Mögliche Effekte wurden darauf für weitere drei Monate nachverfolgt. Eine Akutmedikation und eine ev. Kontrazeption konnten unverändert eingesetzt werden, die Teilnehmerinnen nahmen keine Migräneprophylaxe ein. Als primärer Endpunkt ergab sich bei kathodaler tDCS während der dreimonatigen Therapiephase eine tendenzielle Abnahme der Migräneattacken im Vergleich zur Baseline. Der Unterschied wurde jedoch im Vergleich zu den sham-stimulierten Patientinnen nicht signifikant. Es zeigte sich bzgl. der Attackenhäufigkeit kein länger anhaltender Effekt über diese Therapiephase hinaus. Auch die monatlichen Migränetage nahmen unter kathodaler tDCS zwar ab, dies jedoch wiederum nicht signifikant im Vergleich zur Sham-Gruppe. Als ein weiterer Parameter stiegen die Phosphenschwellen nach Stimulation des visuellen Kortex als Hinweis auf eine geänderte kortikale Exzitabilität an.

Kommentar:

Unter der Annahme einer kortikalen Hyperexzitabilität bzw. erhöhten Responsiveness bei Migräne war die Grundlage dieser Studie, dass die inhibitorische kathodale tDCS kortikale Exzitabilität vermindern kann. Während vorhergehende Arbeiten mit tDCS bei Migräne eine anodale, exzitatorische Stimulation über dem primär motorischen oder visuellen Kortex mit heterogenen Endpunkten und Patientengruppen verwendeten, liegt ein Vorteil dieser Studie in einem homogenen Design der Anwendung bei Patientinnen mit menstrueller Migräne. Dennoch scheinen exzitatorische Protokolle über dem primären motorischen Kortex gemäß der bisherigen Datenlage bei chronischen Schmerzsyndromen effektiver zu sein. Neben der generell hohen Placeborate in Studien zur Migräneprophylaxe ist zu bedenken, dass bei Anwendung von Neurostimulation möglicherweise mehr Patienten/-innen eingeschlossen werden, die offen sind für nicht-medikamentöse Verfahren bzw. die eine entsprechende Erwartungshaltung aufweisen könnten. Wenn auch der primäre Endpunkt in dieser Arbeit nicht signifikant wurde, so liegt dennoch eine wertvolle Proof-of-concept Studie vor, die in der Verum-Gruppe eine Abnahme von Attacken im Vergleich zur Baseline darlegen konnte. Sollten sich bei größeren Patientenzahlen prophylaktische Effekte kathodaler tDCS bestätigen, wäre die Methode ev. als ergänzende Therapieoption bei Patientinnen mit menstrueller Migräne einsetzbar, zumal unter wiederholter Anwendung der tDCS nur geringe unerwünschte Wirkungen zu verzeichnen waren. (MAG)

6. Chronische Migräne

Doppelte Wirksamkeit von OnabotulinumtoxinA in der Behandlung der chronischen Migräne

OnabotulinumtoxinA reduziert nicht nur die Kopfschmerzen sondern bessert auch eine depressive Symptomatik bei Patienten mit einer chronischen Migräne

*** Maasumi K, Thompson NR, Kriegler JS, Tepper SJ. Effect of OnabotulinumtoxinA Injection on Depression in Chronic Migraine. *Headache*. 2015 Oct;55(9):1218-24.

Zusammenfassung:

In der vorliegenden, retrospektiven, nicht kontrollierten, offenen Studie wurden insgesamt 429 Patienten, die wegen einer chronischen Migräne sich in einem großen Kopfschmerz-Zentrum in Cleveland vorstellten und mindestens 2 mal OnabotulinumtoxinA nach dem PREEMPT-Schema erhalten haben, analysiert. Die Gruppe umfasste ein typisches Patientenkollektiv mit 85% Frauen und einem Durchschnittsalter von 45 Jahren, alle Patienten füllten vor jeder Vorstellung folgende Fragebögen aus: Patient Health Questionnaire (PHQ9), Headache Impact TEST (HIT6), Pain Disability Index (PDI) und European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D). Der PHQ9 erlaubt die Einordnung, ob eine depressive Symptomatik vorliegt, wobei > 4 keine Depression, 10-14 moderat, 15-19 mäßig schwer und 20-27 schwere Depression bedeuten. Eine Besserung um 5 Punkte wird als klinisch relevant angesehen, der HIT6 ist ein evaluierter Test um die Migräne-spezifische Beeinträchtigung zu erfassen, Werte oberhalb von 60 Punkten zeigen eine schwere Beeinträchtigung an, eine Verbesserung um 2 Punkte entspricht einer relevanten Änderung. Wenn man global über alle Patienten die Werte für die Fragebögen vor und nach Injektion vergleicht, findet sich für jeden Fragebogen eine signifikante Verbesserung, wobei der PHQ9 sich um 0.7, der HIT6 um 2,8 Punkte verbesserte. Wenn man die Analyse auf die Patienten mit mindestens einer moderaten Depression beschränkte (N=127) kam es zu einer Reduktion um 3.1 Punkte (14.4 zu 11.3), wobei knapp 40% sich um mehr als 5 Punkte verbesserten und 13,4 % sich auf Werte kleiner 5 verbesserten (keine Depression). Die Effekte waren umso größer, umso schwerer die Depression vor der Injektion ausgeprägt war (N=16 mit PHQ9 von 21.8 vor und 15.1 nach). Eine Korrelation zwischen HIT6-Wert-Reduktion und Verbesserung im PHQ9 wurde nicht gemacht. Die Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen OnabotulinumtoxinA Behandlung und Besserung einer Depression bei Patienten mit chronischer Migräne.

Kommentar:

Diese retrospektive Arbeit zeigt, dass die Behandlung mit OnabotulinumtoxinA nicht nur zu einer Besserung der Kopfschmerzen sondern auch zu einer Besserung häufig komorbider Beschwerden wie Depression führt und dass es auch zu einer Besserung der Quality of Life kommt. Auch zeigt die Arbeit zum ersten Mal, dass die Besserung für die Depression, umso deutlicher ist, umso höher die Ausgangswerte waren. Leider werden die Daten nicht weiter dahingehend analysiert, ob es eine Beziehung zwischen Kopfschmerzreduktion (z.B. gemessen mit dem HIT6) und Besserung einer Depression (gemessen mit dem PHQ9) gibt. Wobei auch solch eine Analyse nicht erlaubt eine direkte Kausalität zwischen Kopfschmerz und Depression zu belegen. Es bleibt daher offen, ob die Wirkung von OnabotulinumtoxinA auf die Depression durch die Änderung der Mimik und damit der Reafferenz der Psychomotorik oder durch die Verbesserung der Kopfschmerzsituation bedingt ist, für beide Möglichkeiten gibt es aus bisherigen Untersuchungen Hinweise. So führen schon Dosen von 40 Unit in die mimische Muskulatur wahrscheinlich zu einer Besserung der Depression, andererseits wird bei dem PREEMPT-Schema, insbesondere wenn man die Injektionspunkte in den M. frontalis relativ hoch in die Stirn legt, keine wesentlichen Effekte auf die Mimik erzielt und trotzdem eine Effektivität bezgl. Kopfschmerzen. Es wäre also schön, wenn in Studien gezeigt werden könnte, dass die Beeinflussung der Mimik zu einer Besserung der Depression führt und dass man die Wirkung bezgl. Kopfschmerzen von der auf die Depression dissoziieren kann.(AS)

Literatur:

1.) Magid M, Reichenberg JS, Poth PE, Robertson HT, LaViolette AK, Kruger TH, Wollmer MA. Treatment of major depressive disorder using botulinum toxin A: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 2014;75(8):837-44.

Langzeiterfahrung der Behandlung der chronischen Migräne mit Botulinumtoxin A

Eine Studie aus Spanien zeigt, dass Botulinumtoxin A auch in der Langzeittherapie der chronischen Migräne wirksam ist.

****Cernuda-Morollón E, Ramón C, Larrosa D, Alvarez R, Riesco N, Pascual J. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year? Cephalalgia. 2015;35(10):864-868.

Zusammenfassung:

Die randomisierten Placebo-kontrollierten Studien zum Einsatz von Onabotulinumtoxin A bei der chronischen Migräne hatten einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr. Es gibt relativ wenige Langzeitdaten zur Wirksamkeit und zu Nebenwirkungen dieser Therapie. Die spanischen Autoren behandelten 132 Patienten mit chronischer Migräne mit einem mittleren Alter von 47 Jahren, darunter 119 Frauen. Bei allen Patienten wurde die Behandlung mit Onabotulinumtoxin A zunächst für 1 Jahr durchgeführt und dann 4 Monate gewartet mit der Frage, ob sich die Kopfschmerzen wieder verschlechtern. Wenn dies der Fall war, wurde die Behandlung mit Onabotulinumtoxin A fortgesetzt. 81% der Patienten, entsprechend 108, hatten ein Ansprechen auf Onabotulinumtoxin A im ersten Jahr. Nebenwirkungen traten bei 19 Patienten, entsprechen 14,4. Nach dem Ende des ersten Behandlungsjahres zeigte die Hälfte der Patienten eine Verschlechterung der Migräne in der viermonatigen Beobachtungszeit. Bei diesen Patienten wurde die Behandlung fortgesetzt. Über einen Zeitraum von 2 Jahren zeigte sich bei den Onabotulinumtoxin A behandelten Patienten, eine Reduktion der Akut-Medikation von 53% und ein Rückgang der Besuche in der Notaufnahme mit 61%.

Kommentar:

Diese interessante Langzeitstudie aus Spanien belegt, was auch unsere Erfahrung ist. Bei etwa der Hälfte aller Patienten mit chronischer Migräne bessert sich die Migräne unter einer Behandlung mit Onabotulinumtoxin A über ein Jahr so gut, dass eine weitere Behandlung nicht mehr notwendig ist. Bei der anderen Hälfte der Patienten verschlechtert sich die Migräne jeweils 3 bis 4 Monate nach der letzten Injektion, so dass die Behandlung fortgesetzt werden muss. Beobachtungsdaten bzgl. der Langzeittherapie liegen in der Zwischenzeit aus mehreren Zentren über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren vor. Beim Löwenanteil der Patienten ist die Therapie weiterhin wirksam. In einzelnen seltenen Fällen wurden Muskelatrophien bei einigen der injizierten Muskeln beobachtet, ansonsten sind keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu verzeichnen. (HCD)

TEV-48125 zur Prävention der chronischen Migräne

Die subkutane Gabe von TEV-48125 einem Antikörper gegen CGRP alle 28 Tage s.c. ist in der Prophylaxe der chronischen Migräne wirksam. Die Substanz ist gut verträglich.

*****Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, Burstein R, Loupe PS, Ma Y, Yang R, Silberstein SD¹. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015;14:1091-1100.

Zusammenfassung:

Calcitonin-gene related peptide (CGRP) spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne. TEV-48125 ist ein humanisierter monoklonaler Anti-CGRP-Antikörper, der subkutan injiziert werden muss. In der vorliegenden Studie sollte er zur Prävention der chronischen Migräne untersucht werden.

In die multizentrische randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer Migräne eingeschlossen. Die Patienten erhielten im Abstand von 28 Tagen 3 subkutane Injektionen von TEV-48125 initial 675 mg gefolgt von 225 mg oder TEV-48125 900 mg oder Placebo. Die Kopfschmerzinformation wird über elektronische Tagebücher erfasst. Der primäre Endpunkt war die Reduktion von Kopfschmerzstunden zwischen Baseline und den Wochen 9 bis 12 sowie die Verträglichkeit der Substanz. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung in der Zahl der Tage mit mittelschweren und schweren Kopfschmerzen.

In die Studie wurden 264 Teilnehmer eingeschlossen. 89 erhielten Placebo, 88 die niedrige Dosis und 87 die hohe Dosis von TEV-48125. Die Patienten waren im Mittel 40 Jahre alt. 85% waren Frauen. Die mittlere Zahl der Kopfschmerzstunden pro Monat betrug zwischen 160 und 170 Stunden. Die Kopfschmerztage mit mittelschweren oder schweren Kopfschmerzen betragen im Mittel 14 Tage pro Monat und die Migränetage 17 Tage. An 10 Tagen im Monat wurden Triptane eingenommen. Etwa die Hälfte aller Patienten hatte zuvor bereits eine prophylaktische Migräne-Therapie erhalten. Die mittlere Reduktion der Kopfschmerzstunden in den Wochen 9 bis 12 verglichen mit der Baseline waren 60 Stunden in der niedrigen Dosis-Gruppe, 67 Stunden in der Hochdosis-Gruppe und 37 Stunden in der Placebo-Gruppe. Die Differenz betrug 22,54 Stunden für die niedrige Dosis und 30,41 Stunden für die hohe Dosis. Alle Unterschiede waren statistisch signifikant. Die Zahl der berichteten Nebenwirkungen war zwischen den einzelnen Therapiearmen nicht unterschiedlich, am häufigsten wurde über Schmerzen an der Injektionsstelle und Juckreiz geklagt. Infektionen waren etwas häufiger in den beiden Verum-Gruppen.

Kommentar:

Diese große Phase IIb Studie zeigt eindeutig, dass TEV-48125 in der Prävention der chronischen Migräne wirksam ist. Zwischen den beiden Dosierungen besteht aber kein Unterschied in der Wirksamkeit. Bemerkenswert ist, dass auch fast alle sekundären Endpunkte der Studie positiv waren. Im Gegensatz zu vielen bisher verwendeten Migräneprophylaktika scheinen Nebenwirkungen keine größere Rolle zu spielen. Allerdings kam es in der Hochdosis-Gruppe bei 2 Patienten zur Entwicklung einer Depression mit einem Suizidversuch. Ein kausaler Zusammenhang ist allerdings sehr unwahrscheinlich. Bezüglich der Compliance hat diese Therapie den Vorteil, dass sie injiziert wird und damit gewährleistet ist, dass die Therapie auch tatsächlich erfolgt. Bei oraler Migräne-Prophylaxe besteht häufig eine schlechte Compliance und Adhärenz. Die Ergebnisse dieser Studie müssen jetzt noch in einer großen Phase III Studie repliziert werden, wobei diese mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der niedrigen Dosis von TEV-48125 durchgeführt wird. (HCD)

7. Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

“Kognitive Reserve” und Migräne

Die Autoren der Studie versuchen nachzuweisen, dass die sogenannte “kognitive Reserve” einen prognostischen Faktor bzgl. der Chronifizierung einer Migräne und der Entwicklung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch darstellt. Die dargestellten Daten sind allerdings unvollständig und die untersuchten Parameter unzureichend, so dass die Aussagekraft der Studie sehr eingeschränkt ist.

* Gomez-Beldarrain MG, Anton-Ladislaos A, Aguirre-Larracochea U, Oroz I, Garcia-Monco JC. Low cognitive reserve is associated with chronic migraine with medication overuse and poor quality of life. *Cephalgia* 2015;35(8):683 – 691

Zusammenfassung:

Ein Medikamentenübergebrauch spielt eine wesentliche und negative Rolle in der Transformation von episodischer zur chronischen Migräne. Die spanische Arbeitsgruppe untersuchte nun, ob das Ausmaß der sog. „Kognitiven Reserve“ (CR) eines Menschen einen positiven Einfluss auf die Chronifizierung der Migräne, die Entwicklung eines Kopfschmerzes mit Medikamentenübergebrauch (MOH) und die Lebensqualität hat. Dafür verglich sie anhand von Fragebögen alters- und ausbildungsgematchte 18 Patienten mit chronischer Migräne und Übergebrauch (CM-MOH) mit 22 Patienten mit episodischer Migräne (EM) und mit 15 Kontrollpersonen ohne Kopfschmerz (Kontrolle) hinsichtlich der Merkmale kognitive Reserve, Lebensqualität, Beeinträchtigung durch die Migräne, Angst, Depression und Medikamenten-Abhängigkeit.

Die CM-MOH-Gruppe wies eine signifikante Assoziation zu dem Konstrukt der CR auf. Das Ausmaß der CR konnte in Verbindung mit dem Vorliegen eines MOH bis zu 40% der Varianz in allen Merkmalen der Befindlichkeitsfragebögen erklären, CR alleine zwischen 18% und 47%. Die Autoren folgern, dass die CR sich für eine unabhängige Prospektion der genannten Merkmale und damit für eine Bestimmung des Chronifizierungsrisikos eignet.

Kommentar:

Als "kognitive Reserve" bezeichnen Neurowissenschaftler die Faktoren, die vor einer Demenz schützen. Rege geistige Tätigkeit, Bildung, berufliche Fertigkeiten, Sprachvermögen, ein reges Sozialleben führen demnach zu einer ausgeprägten kognitiven Stimulation. Diese verbessert die Kompensationsstrategien und vermindert somit das Demenzrisiko¹. Bis jetzt weiß die Forschung jedoch nicht genau, welche Gehirnprozesse der kognitiven Reserve unterliegen. So basiert dieses Konstrukt bisher eher auf Annahmen denn auf Beobachtungen. Es ist umstritten und bezieht sich auf dementielle Prozesse. Warum also untersuchen die Autoren es im Bereich Migräne und MOH? Dafür findet sich in der Studienbeschreibung keine Hypothesen-basierte Begründung.

Weitere eklatante Schwächen der Studie bestehen darin: Alle Diagnosen wurden von Hausärzten gestellt, die sich im Bereich der Differentialdiagnose von Kopfschmerzen im Allgemeinen eher als überfordert bezeichnen. Die Untersuchungen wurden monozentrisch mit entsprechendem Risiko eines Untersucher-Bias durchgeführt. Medikationen mit z.B. kognitiv oder affektiv wirksamen Komponenten wurden nicht kontrolliert. Die Zellenbesetzung ist für Vergleiche, die auf Fragebögen beruhen, völlig „underpowered“ und hat somit eine für eine Inferenz-Statistik absolut ungenügende Trennschärfe. Der Erkenntnisgewinn dieser Studie ist als sehr gering einzustufen. (GF)

Literatur:

1. Prince M, Acosta D, Ferri CP et al. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. Lancet 2012 (7. Juli); 380: 50-8

8. Kopfschmerz in der Schwangerschaft

Bei erhöhten Blutdruck und/oder fehlender Kopfschmerzanamnese handelt es sich bei akuten Kopfschmerzen in der Schwangerschaft oftmals um sekundäre Kopfschmerzen.

Eine gute Anamnese sowie einfache klinische Untersuchungen geben bei Patientinnen mit akutem Kopfschmerz in der Schwangerschaft oftmals bereits gute Hinweise zur Unterscheidung zwischen einem primären und einem sekundären Kopfschmerz.

****Robbins MS, Farmakidis C, Dayal AK, Lipton RB. Acute headache diagnosis in pregnant women. A hospital-based study. Neurology 2015; 85:1024-1030

Zusammenfassung:

Dieser Artikel beschäftigt sich mit der wichtigen Fragestellung, welche akuten Kopfschmerzen bei schwangeren Frauen auftreten und ob sich bestimmte klinische Konstellationen identifizieren lassen, die auf einen symptomatischen Kopfschmerz hindeuten. Hierfür analysierten die Autoren retrospektiv die Daten von insgesamt 140 schwangeren Frauen, die sich mit akuten Kopfschmerzen über einen Zeitraum von 5 Jahren in einer amerikanischen Notaufnahme vorstellten. Über die Hälfte der Patientinnen (56,4%) stellen sich im letzten Trimenon der Schwangerschaft vor. Ein Drittel der Kopfschmerzen konnte sekundären Kopfschmerzursachen (am häufigsten assoziiert mit arterieller Hypertonie (51,0%)) zugeordnet werden, bei zwei Dritteln handelte es sich um primäre Kopfschmerzkrankungen (am häufigsten um eine Migräne (91,2%)). Bei sekundären Kopfschmerzen fanden sich verglichen mit primären Kopfschmerzursachen häufiger eine fehlende vorherige Kopfschmerzanamnese, epileptische Anfälle, ein erhöhter Blutdruck, Fieber und Auffälligkeiten im neurologischen Untersuchungsbefund. Dabei stellten ein erhöhter Blutdruck (Odds Ratio (OR)= 17,0) und eine fehlende Kopfschmerzanamnese (OR=4,9) Risikofaktoren für das Vorliegen einer sekundären Kopfschmerzursache dar, psychiatrische Komorbidität (OR=0,13) und Phonophobie (OR 0,29) deuteten eher auf das Vorliegen primärer Kopfschmerzen hin.

Kommentar:

Akute Kopfschmerzen in der Schwangerschaft sind in der Klinik häufig schwierig einzuschätzen, zumal die Möglichkeiten der Diagnostik aufgrund der Schwangerschaft nur zurückhaltend eingesetzt werden können (z.B. zerebrale Bildgebung). Diese wichtige Studie stellt nun die typischen klinischen Charakteristika solcher Patientinnen genauer vor und analysiert Risikofaktoren für das Vorliegen symptomatischer Kopfschmerzen. Gerade die Differenzierung zwischen primären und sekundären Kopfschmerzen ist für die Praxis von großer Wichtigkeit. Die Ergebnisse zeigen, dass durch eine genaue Anamnese-Erhebung und Untersuchung der Patientinnen insbesondere des Blutdruckes gute Hinweise darauf liefern können, ob es sich um sekundäre oder primäre Kopfschmerzen handelt. (DHL)

9. Kopfschmerz vom Spannungstyp

Spielen proinflammatorische Zytokine eine Rolle in der Pathophysiologie des Spannungskopfschmerzes?

Zunehmend zeigen Studien veränderte Zytokin-Ausschüttung beim Kopfschmerz vom Spannungstyp. Allerdings bleiben die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge weiterhin unklar.

**** Domingues RB, Duarte H, Rocha NP, Teixeira AL. Increased serum levels of interleukin-8 in patients with tension-type headache. Cephalalgia 2015;35(9):801-6.**

Zusammenfassung:

Bei fieberhaften Infekten kommt es regelhaft zu Kopfschmerzen, die phänomenologisch häufig einem Spannungskopfschmerz entsprechen. Daher liegt es nahe, dass bei Entzündungen vermehrt anfallende Zytokine bzw. Chemokine in Verbindung zu bringen, dieses umso mehr, da auch bei Stress es durch die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse eine Beeinflussung dieser stattfindet. Die Gruppe aus Brasilien hat deshalb eine eher heterogene Gruppe von 48 Patienten mit episodischen bzw. chronischen Spannungskopfschmerzen (KS-Tage im Monat im Durchschnitt 9,4) klinisch untersucht und dabei venöses Blut gewonnen zur Bestimmung von folgenden Chemokinen: MCP-1, Rantes, Eotaxin, Eotaxin 2, IL 8 und IP 10. Die Chemokine wurde mittels Immunabsorptions-Fluoreszenz-Essays bestimmt. 14 Personen hatten Kopfschmerz zum Zeitpunkt der Abnahme. Zur Evaluierung der psychiatrischen Symptomatik wurden der Beck-Anxiety und der Beck-Depressions-Fragebogen benutzt.

Hauptergebnisse waren, dass der IL-8 Serumspiegel in der Gruppe der TTH-Patienten signifikant höher war als bei den Kontrollen, der MCP-1 Spiegel höher war in den Patienten, die gerade KS hatten, und dass diese in Patienten mit episodischen oder chronischen Spannungskopfschmerzen nicht different waren sowie keine Korrelation zu psychiatrischen Erkrankungen (evaluiert durch Fragebögen) bestanden. Die Autoren interpretieren diese Ergebnisse als einen weiteren Beweis, dass entzündliche Vorgänge eine Rolle in der Pathophysiologie des TTH spielen.

Kommentar:

Das Zusammenspiel zwischen Immunsystem und ZNS ist höchst komplex und sicher noch nicht annäherungsweise verstanden. Es mehren sich aber Hinweise, dass in der Tat inflammatorische Zytokine beim Spannungskopfschmerz eine Rolle spielen könnten. Leider bringt die Studie keinen wirklichen Zugewinn, weil die bestimmten Chemokine nicht wirklich in einen Zusammenhang gestellt werden und weil die Gruppen bzw. Abnahme Bedingungen zu heterogen waren. Es bleibt unklar, ob die Patienten mit Kopfschmerzen zum Zeitpunkt der Abnahme nicht mehrheitlich Patienten mit chronischen SK waren oder auch akute Infekte eine Rolle gespielt haben könnten. Der Unterschied bei IL8 ist von relativ wenigen Datenpunkten unterhalb des Mittelwertes bei den Kontrollen bedingt und es bleibt unklar, ob bei der Statistik für multiples Testen korrigiert wurde. Überhaupt sind die großen Bereiche, in denen die Messwerte streuen die Ursache dafür, dass man mit den individuellen Messwerten nicht zwischen Betroffenen und Nicht-Betroffenen unterscheiden kann.

Fazit: „one more thing“, aber keine Erklärung und die Wechselbeziehung bleibt unklar. (AS)

10. Clusterkopfschmerzen

Botox für Clusterkopfschmerz?

Lange ist die Wirksamkeit von Onabotulinumtoxin A bei chronischer Migräne bekannt und sie hat nachhaltig Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Für Clusterkopfschmerzpatienten erscheint die Gabe nach dem PREEMPT-Schema nicht erfolgversprechend. Alternative Injektionsschemata werden aktuell insbesondere zur Behandlung des therapierefraktären chronischen Clusterkopfschmerzes getestet. Diese kleine Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit der Injektion von Onabotulinumtoxin A ins Ganglion sphenopalatinum.

****Bratbak DF, Nordgård S, Stovner LJ, Linde M, Folvik M, Bugten V, Tronvik E. Pilot study of sphenopalatine injection of onabotulinumtoxinA for the treatment of intractable chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2015 Jul 31. [Epub ahead of print]

Zusammenfassung:

Im klinischen Alltag sind es die chronischen Kopfschmerzen, die die Behandler oftmals vor Herausforderungen stellen. Insbesondere die Kopfschmerzen von Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz sind oft hartnäckig zu behandeln und zeigen sich nicht selten therapierefraktär. Neuromodulatorische Verfahren können für einen Teil dieser Patienten effektiv sein. Die Invasivität stellt hierbei jedoch eine nicht unerhebliche Hürde dar. "Blockaden" im Bereich des Ganglion sphenopalatinum sind weit weniger invasiv und wurden bereits früher in Einzelfällen angewandt. Ein neuer Ansatz zur Therapie eben dieser Patientengruppe könnte die direkte Injektion von Onabotulinumtoxin A sein. Um die Sicherheit dieses Verfahrens zu evaluieren führten die norwegischen Autoren eine prospektive offene und unkontrollierte Studie bei 10 Patienten (M/F =5/5; 42 Jahre (29-64)) mit therapierefraktärem Clusterkopfschmerz durch. Jeweils die Hälfte der Patienten erhielt 25 oder 50 IUs der Substanz injiziert. Die Administration erfolgte in Vollnarkose mittels eines neu entwickelten Injektions-Device mit CT und MR basierter Navigation.

Primärer Endpunkt war das Auftreten von Nebenwirkungen ("adverse events", AEs), welches bei 7 der 10 Patienten der Fall war. Von den 11 AEs wurden vier als wahrscheinlich Botulinumtoxin-assoziiert gewertet (3x Akkomodationsprobleme und 1x Kaubeschwerden), welche allesamt binnen 4 Wochen rückläufig waren. 4 Patienten erlitten Epistaxis, wovon einer stationär beobachtet und behandelt werden musste (SAE). Bei einem Patienten erfolgte die Injektion außerhalb des Zielgewebes. Die Wirksamkeitsdaten konnten aufgrund Unvollständigkeit der Datensätze nur für 7 Patienten ausgewertet werden (per Protokoll Analyse). Die Attackenfrequenz pro Woche konnte hier bereits im ersten Monat von 14+/-9 auf 5+/-5 gesenkt werden ($p=0,028$). Auch für die Monate 2-6 konnte eine Wirksamkeit gezeigt werden (Reduktion in Monat 1-3 um 55%, in 4-6 um 45% und in 1-6 um 51%). Auch die Verbesserung der Scherzintensität und die im HIT-6 waren über 6 Monate anhaltend. Die Attackendauer wurde durch die Injektion nicht beeinflusst.

Kommentar:

Insgesamt stellt diese Injektionstherapie einen neuen und sehr interessanten Ansatz da. Die Wirksamkeitsdaten müssen bei vielen Protokollverletzungen und insgesamt sehr kleiner Patientenzahl sicher sehr vorsichtig interpretiert werden. Auch wenn die meisten beobachteten AEs kurz andauernd waren, kann diese kleine Studie bezüglich der Sicherheit ebenfalls nur sehr begrenzte Aussagen treffen. Weiteren Studien sind nötig. Die aktuellen Daten suggerieren aber das Potential dieses Verfahrens, um in Zukunft eine wirksame Alternative zu den kostenintensiven Neurostimulationsverfahren zu sein. (SN)

11. Trigeminusneuralgie und neuralgiforme Kopfschmerzen

Die Behandlung von neuralgiformen Kopfschmerzen mit Oxcarbazepin und Carbamazepin ist oftmals mit relevanten Nebenwirkungen assoziiert.

Unter der Standardtherapie mit Oxcarbazepin und Carbamazepin für Trigeminusneuralgie und andere neuralgiforme Kopfschmerzen sind oftmals Nebenwirkungen zu beobachten, die zu einem Abbruch der Therapie führen. Am häufigsten treten dabei Müdigkeit, Schläfrigkeit, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen und Gangunsicherheit auf. Frauen leiden häufiger unter Nebenwirkungen und erreichen schneller toxische Serumspiegel der Medikation verglichen mit Männern.

*** Besi et al. Comparison of tolerability and adverse symptoms in oxcarbazepine and carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia and neuralgiform headaches using the Liverpool Adverse Events Profile (AEP). The Journal of Headache and Pain 2015; 16:81

Zusammenfassung:

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren insgesamt 161 Patienten mit idiopathischer Trigeminusneuralgie oder anderen neuralgiformen Kopfschmerzen bei jeder ärztlichen Vorstellung (durchschnittlich 1,58) mittels des Fragebogens zum Auftreten von Nebenwirkungen (Liverpool Adverse Events Profile (AEP)) untersucht. Dabei wurden die Daten von 79 Patienten unter Monotherapie mit CBZ oder OXC sowie 63 Patienten, die noch eine zusätzliche Schmerzmedikation erhielten, ausgewertet. 19 Patienten nahmen keinerlei Medikation ein und wurden daher auch nicht in die Auswertung einbezogen. Alle Patienten erhielten initial Carbamazepin (CBZ) und wurden bei relevanten Nebenwirkungen auf OXC (Oxcarbazepin) umgestellt. Der AED Fragebogen erzielt Werte zwischen 19-76 Punkten, wobei toxische Serumspiegel der Medikamente bei >45 Punkten angenommen werden. Als häufigste Nebenwirkungen wurden Müdigkeit (31,3%), Schläfrigkeit (18,2%), Gedächtnisstörungen (22,7%), Schlafstörungen (14,1%), Konzentrationsprobleme und Gangunsicherheit (11,6%) berichtet. Bei Frauen traten dabei deutlich mehr Nebenwirkungen verglichen mit Männern auf. Dabei scheinen toxische Serumspiegel für OXC und CBZ bei Frauen bereits in niedrigeren Dosierungen aufzutreten (für OXC bei Frauen ab 1200mg und Männern ab 1800mg; für CBZ bei Frauen ab 800mg und Männern ab 1200mg). Ein signifikanter Unterschied im Nebenwirkungsprofil zwischen CBZ und OXC konnte nicht nachgewiesen werden.

Kommentar:

Aus dem klinischen Alltag ist die Problematik der schwierigen Verträglichkeit von OXC und CBZ insbesondere beim älteren Patientenkollektiv der Trigeminusneuralgie gut bekannt. Diese Studie zeigt dies nun noch einmal deutlich anhand einer systematischen Auswertung auf. Interessanterweise finden sich dabei keine signifikanten Unterschiede des Nebenwirkungsprofils zwischen CBZ und OXC, wobei letzterem in der Literatur unterstellt wird, weniger Nebenwirkungen aufzuweisen^{1,2}, weshalb oftmals die Umstellung von einer auf die andere Substanz erfolgt. Allerdings sind die Patientenzahlen der Studie zu klein, um hieraus eindeutige therapeutische Empfehlungen abzuleiten. Eine sicherlich klinisch relevante Beobachtung ist der signifikante Geschlechterunterschied bzgl. der Verträglichkeit der beiden Substanzen. Interessanterweise ist dieser gewichtsunabhängig und daher nicht einfach ein niedrigeres Verteilungsvolumen zurückzuführen. Bei Frauen sollte daher auf eine vorsichtige Ein- und Aufdosierung von CBZ und OXC geachtet werden, um eine bessere Verträglichkeit zu gewährleisten. (DHL)

Literatur:

- 1.) Beydoun A, Schmidt D, D'Souza J. Oxcarbazepine versus carbamazepin in trigeminal neuralgia: a meta-analysis of three double blind comparative trials. *Neurol.* 2002; p02.083
- 2.) Di Stefano G, La Cesa S, Truini A, Cruccu G. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *J Headache Pain.* 2014; 15:34

12. Symptomatische Kopfschmerzen

Wann wird ein postpunktionelles Liquorleck symptomatisch?

Immerhin ein Drittel der Patienten entwickeln nach diagnostischer Lumbalpunktion einen postpunktionellen Kopfschmerz. Die Daten bezüglich der Größe und des Art einer verantwortlichen Liquorleckage sind allerdings bisher nicht schlüssig. Diese prospektive Bildgebungsstudie untersuchte diesen Zusammenhang bei 80 lumbalpunktierten Patienten mittels stark T2 gewichteter MR-Myelographie.

***Wang YF, Fuh JL, Lirng JF, Chen SP, Hseu SS, Wu JC, Wang SJ. Cerebrospinal fluid leakage and headache after lumbar puncture: a prospective non-invasive imaging study. *Brain* 2015;138:1492-8.

Zusammenfassung:

In der konventionellen T2 Bildgebung können Liquorlecks nur gelegentlich dargestellt werden. Die stark T2 gewichtete –Myelographie hingegen hat eine gute Sensitivität bezüglich Flüssigkeiten und scheint der CT-Myelographie (bisheriger Goldstandard bei spontanen spontanen Liquorlecks) ohne den Einsatz von Nadel oder Kontrastmittel ebenbürtig. Dieses nutzt diese prospektive Studie zur Korrelation der klinischen Präsentation und der räumlichen Ausbreitung und Art eines Liquorlecks nach Lumbalpunktion. Hierzu wurden 80 Patienten (51 Frauen, im Mittel 49,4 Jahre) mit diagnostischer LP (22 Gauge Quincke Nadel, Höhe L3-4, je nach Erkrankung 5 oder 20-30ml Liquorentnahme) untersucht. Knapp dreißig Prozent hiervon entwickelten einen postpunktionellen Kopfschmerz. Im kurzen Zeitfenster wurden die Patienten mittels stark T2 gewichteter MR Myelographie der gesamten spinalen Achse untersucht (1,5 T). Flüssigkeitsansammlungen wurden kategorisiert in periradikuläre Lecks, sowie epidurale oder retrospinalen Ansammlungen. Die mittlere Dauer zwischen LP und MRT betrug 2,4 Tage. Bei der Hälfte der Patienten konnten periradikuläre Lecks, bei 41,3% epidurale und bei 37,5% retrospinale Ansammlungen gefunden werden. Die Patienten mit Liquorunterdruckkopfschmerz waren im Schnitt jünger und zeigten häufiger periradikuläre Lecks und epiduralen Ansammlungen. Die Ausbreitung dieser Hyperintensitäten waren weiter nach rostral ausgebreitet, als bei Patienten ohne Unterdruckkopfschmerz. Patienten die einen Blutpatch benötigten zeigten eine nochmals größere rostrale Ausbreitung der epiduralen Ansammlungen (über 8 +/- 4,2 vs. 5.3 +/- 6,1 Segmente). Interessanterweise benötigten 92,1 % der Patienten mit epiduralen Ansammlungen oberhalb von TH9 eine Blutpatch, während 95,8 der Patienten, die dieses "Cutoff" nicht überschritten keinen Patch benötigten.

Kommentar:

Diese Studie zeigt, dass das hier genutzte nicht invasive Verfahren sehr sensitiv zur Beurteilung von Liquorleackagen ist, so dass sogar die Korrelation der Ausbreitung mit der

Wahrscheinlichkeit einer Symptomatik möglich war. Dieses ist in vorherigen Arbeiten mit anderen Verfahren oft nicht gelungen. Es scheint als könnten in invasive Verfahren wie die Kontrastmittel-gestützte Myelographie zukünftig gemieden werden. Ob sich der durch die Autoren postulierte "Cutoff" der Ausbreitung über TH9 hinaus aus geeigneter Marker zur Notwendigkeit eines Blutpatches bestätigt muss die Zukunft zeigen. (SN)