

KOPFSCHMERZ NEWS

Aktuelle Literatur

zur Pathophysiologie

und Behandlung

von Kopfschmerzen



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 und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (HCD)
- PD Dr. med. Andreas R. Gantenbein, RehaClinic Bad Zurzach, Quellenstrasse 34 CH-5330 Bad Zurzach (AG)
- PD Dr. med. C. Gaul, Migräne und Kopfschmerzklinik Königstein, Ölmühlweg 31, 61462 Königstein im Taunus (CG)
- PD Dr. med. D. Holle-Lee, Neurologische Universitätsklinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DHL)
- 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

• 28. Jahrgang • Nummer 2 • Dezember 2016 • ISSN 1431-1623

Mit finanzieller Unterstützung der

- 1.) Firma Allergan, Frankfurt
- 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.	Migräne, Epidemiologie	4-5
2.	Migräne, Klinische Präsentation	6-7
3.	Migräne, Pathophysiologie/Genetik	8-9
4.	Migräne, Akuttherapie	9-10
5.	Migräne, Prophylaktische Therapie	10-15
6.	Nervus vagus-Stimulation	16
7.	Trigeminusneuralgie	17
8.	Clusterkopfschmerz	17-18

©2016 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 28. und leider letzten Jahrgang der Kopfschmerz-News begrüßen. Ich möchte mich herzlich bei allen Autoren für Ihre kritischen Stellungnahmen zur aktuellen Kopfschmerz-Literatur über die letzten Jahre bedanken. Mein Dank gilt ebenso Allergan und Bayer für die langjährige finanzielle Unterstützung der Kopfschmerznews. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei PD. Dr. Holle-Lee und Herrn Busshoff für die redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung der Kopfschmerznews.

Ich wünsche Ihnen viel Spaß bei der Lektüre der Kopfschmerz-News und ein erfolgreiches Jahr 2017.

H.C. Diener

1. Migräne, Epidemiologie

Migräne und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen

Bei Frauen die unter einer Migräne leiden besteht ein leicht erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen, Herzinfarkt, Schlaganfall und die Notwendigkeit von koronaren Revaskularisationseingriffen.

****Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, Willett WC, Manson JE, Rexrode KM. *Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. BMJ. 2016;353:i2610.*

Zusammenfassung:

Migräne ist eine sehr häufige Erkrankung. Obwohl die Häufigkeit der Migräne-Attacken mit dem Alter abnimmt, besteht insbesondere bei Frauen die unter einer Migräne mit Aura leiden, ein leicht erhöhtes Schlaganfallrisiko. Dies gilt sowohl für ischämische Insulte wie für cerebrale Blutungen. Die Datenlage zu anderen kardiovaskulären Erkrankungen in Assoziation mit Migräne ist deutlich schwächer. Es handelt sich um eine Auswertung der Nurses Health Study. Diese Studie begann 1989 und rekrutierte 116.430 Krankenschwestern in den Vereinigten Staaten im Alter zwischen 25 und 42 Jahren ohne vaskuläre Erkrankungen. Die letzten Verlaufsuntersuchungen erfolgten im Juni 2011. Für die Analyse über den Zusammenhang zwischen Migräne und kardiovaskulären Erkrankungen wurden die Daten von 115.541 Krankenschwestern ausgewertet. Zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register waren alle frei von kardiovaskulären Erkrankungen und Schlaganfällen. Bei den Befragungen in den Jahren 1989, 1993 und 1995 wurden die Frauen nach der Diagnose Migräne befragt. Vaskuläre Ereignisse wurden über Fragebögen, die alle 2 Jahre verteilt wurden, erfasst.

17.531 Frauen, entsprechen 15,2%, berichteten unter einer Migräne zu leiden. Über eine 20-jährige Verlaufsbeobachtung traten 1.329 schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse auf und 223 Frauen verstarben an kardiovaskulären Erkrankungen. Die Migräne war signifikant assoziiert mit schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen (Hazard Ratio 1.50), Myokardinfarkt (HR 1.39), Schlaganfall (HR 1.62) und Angina pectoris und koronare Revaskularisationen (HR 1.73). Diese Zusammenhänge waren unabhängig vom Alter, ob die Frauen rauchten, ob eine Hypertonie bestand, ob eine Hormontherapie nach der Menopause bestand oder ob orale Kontrazeptiva eingenommen wurden.

Kommentar:

Diese große Studie aus den Vereinigten Staaten umfasst nicht nur wie frühere Studien das Risiko von Schlaganfällen, sondern insgesamt das Risiko aller kardiovaskulären Erkrankungen. Das Risiko für diese Ereignisse ist bei Frauen mit Migräne um 40 bis 70% erhöht. Dieses Ergebnis ist im ersten Moment erschreckend. Es muss allerdings in Relation gesetzt werden. Insgesamt waren die vaskulären Ereignisse sehr selten, so dass die absolute Risikoerhöhung gering ist. Dessen ungeachtet sollte aber bei Frauen mit Migräne im Rahmen der neurologischen Betreuung nach Risikofaktoren gefragt bzw. diese identifiziert werden. Im Aufklärungsgespräch mit den Patientinnen ist es wichtig auf die konsequente Behandlung von Risikofaktoren einzugehen. Der häufigste modifizierbare Risikofaktor ist sicher das Rauchen. Die Daten sollten allerdings nicht

dazu verwendet werden, um Patientinnen mit Migräne, Angst vor Schlaganfällen und Herzinfarkten zu machen. (HCD)

Migräne mit Aura: Stumme Hirninfarkte und White matter lesions

In einer großen Zwillingsstudie in Dänemark ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für klinisch stumme Hirninfarkte oder WMLs bei Patienten die eine Migräne mit Aura haben.

*****Gaist D, Garde E, Blaabjerg M, Nielsen HH, Krøigård T, Østergaard K, Møller HS, Hjelmberg J, Madsen CG, Iversen P, Kyvik KO, Siebner HR, Ashina M. Migraine with aura and risk of silent brain infarcts and white matter hyperintensities: an MRI study. Brain. 2016;139:2015-2023.*

Zusammenfassung:

Viele epidemiologische Studien haben gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen der Migräne mit Aura und einem erhöhten Risiko bei kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Schlaganfälle gibt. Vor einigen Jahren gab es eine aufsehenerregende Studie aus Holland, die mit Hilfe der Kernspintomographie zeigte, dass Patienten die eine Migräne mit Aura haben, auch ein erhöhtes Risiko für klinisch stumme Hirninfarkt und vermehrte white matter lesions (WML) haben (1-3). Dieses Ergebnis konnte allerdings in darauf folgenden kleineren Studien nicht repliziert werden. Die Arbeitsgruppe aus Dänemark hat sich jetzt vorgenommen, diese Fragestellung nochmals zu untersuchen. Der erste Teil der Studienteilnehmer wurde aus dem dänischen Zwillingsregister rekrutiert. Dabei wurden jeweils Zwillingspaare identifiziert, bei denen ein Zwilling eine Migräne mit Aura hatte und der andere keine Migräne. Bei allen Zwillingen wurden dann 3-Tesla-Kernspintomographien durchgeführt und verblindet ausgewertet. Dabei fanden sich 172 Migräne-Patienten, bei denen beide Zwillinge eine Migräne hatten, 34 Zwillinge ohne Migräne und 139 Kontrollen ohne Migräne.

Die Patienten waren im Mittel 48 Jahre alt und 40% waren monozygote Zwillinge. Vaskuläre Risikofaktoren waren bei Migräne-Patienten und Kontrollen gleich häufig. Stumme Hirninfarkte fanden sich 4-mal bei den Patienten mit Migräne und 1-mal bei den Kontrollen. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Unter Verwendung verschiedener Scores ergab sich kein Unterschied in der Ausprägung und Häufigkeit von White matter lesions.

Kommentar:

Die Ergebnisse dieser großen populationsbezogenen Zwillingsstudie weichen von der holländischen CAMERA Studie ab. In der holländischen Studie fand sich sowohl ein erhöhtes Risiko von stummen Hirninfarkten wie von WMLs bei Migräne-Patienten, die unter einer Migräne mit Aura litten. Die dänische Studie ist größer als die holländische Studie und die Verwendung von Zwillingspaaren verhindert eine unterschiedliche Prävalenz von vaskulären Risikofaktoren. Der einzige Nachteil der dänischen Studie ist, dass es sich um eine Querschnitts- und nicht um eine Längsschnittstudie handelt. (HCD)

2. Migräne, Klinische Präsentation

Farbspezifische Ausprägung der Photophobie bei Migräne-Attacken

Patienten die während einer Migräne-Attacke grünem Licht ausgesetzt werden, erfahren eine Abschwächung ihrer Kopfschmerzen, bei allen anderen Farben kommt es zu einer Zunahme der Kopfschmerzen.

****Nosedá R, Bernstein CA, Nir RR, Lee AJ, Fulton AB, Bertisch SM, Hovaguimian A, Cestari DM, Saavedra-Walker R, Borsook D, Doran BL, Buettner C, Burstein R. *Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways. Brain.* 2016;139:1971-1986.

Zusammenfassung:

Fast alle Patienten haben während einer Migräne-Attacke eine erhöhte Lichtempfindlichkeit. Diese wird üblicherweise einer verstärkten Empfindlichkeit des visuellen Cortex zugeschrieben. Die mögliche Rolle der Retina und der Umschaltung der visuellen Signale im Thalamus wurde bisher nicht gut untersucht. Die Arbeitsgruppe aus Boston untersuchte 69 Migräne-Patienten. Sie wurden während der Migräne-Attacken unterschiedlichen Farben ausgesetzt und es wurde dann gemessen, ob die entsprechende Farbe die Kopfschmerzsymptome unbeeinflusst lässt, verstärkt oder abschwächt. Zusätzlich wurde bei den Patienten eine Elektroretinographie mit unterschiedlichen Farben und visuell evozierte Potentiale abgeleitet.

Die psychophysischen Experimente zeigten, dass weißes, blaues, oranges und rotes Licht intensitätsabhängig Kopfschmerzen verstärkten. Dieselben Stimuli konnten auch zu einer vermehrten Muskelanspannung und zu pochenden Kopfschmerzen führen. Bei einem Teil der Betroffenen führte grünes Licht nur zu einer geringen Verstärkung der Kopfschmerzintensität und bei einigen sogar zu einer Abschwächung der Kopfschmerzen. Diese Ergebnisse konnten durch elektroretinographische Untersuchungen und die Ableitung der visuell evozierten Potentiale repliziert werden. Bei grüner Farbe waren die evozierten Potentiale am kleinsten.

Kommentar:

Die Studie aus Boston ist außerordentlich wichtig für Verständnis der Entstehung der Lichtempfindlichkeit bei Migräne. Nimmt man die psychophysischen und elektrophysiologischen Untersuchungen zusammen, sieht es so aus, als wenn die Retina und die Verschaltung der Farbsignale im Thalamus bei der Entstehung der Photophobie während Migräne-Attacken eine wichtigeren Rolle spielt als der visuelle Cortex. Aus der Vergangenheit war bereits bekannt, dass Migräne-Patienten lichtempfindlich sind, eine deutliche Linderung ihrer Kopfschmerzen durch das Tragen einer Sonnenbrille erreichen können. Klinisch ist allerdings bisher nicht erprobt worden, ob die Exposition gegenüber grünem Licht tatsächlich die Kopfschmerzintensität reduzieren kann. Es wäre ein interessanter und wichtiger Ansatzpunkt für eine nicht-medikamentöse Therapie. (HCD)

Die postdromale Phase nach einer Migräneattacke dauert in den meisten Fällen maximal 24h

Viele Patienten berichten im Anschluss an eine Migräneattacke über Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Nackensteifigkeit, Benommenheit, Übelkeit, Licht-/Lärmempfindlichkeit.

**** Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. *The migraine postdrome: An electronic diary study. Neurology. 2016 Jul 19;87(3):309-13.*

Zusammenfassung:

Die Migräneattacke wird typischerweise in eine Prodromalphase, Aura, Kopfschmerzphase und Postdromalphase eingeteilt. Daten zu den Symptomen innerhalb der Postdromalphase sind nur in geringem Ausmaß publiziert. Insgesamt wurden in der vorgestellten Studie 120 Patienten mit 3-8 Migräneattacken pro Monat aus 4 Kopfschmerz-Zentren in der USA rekrutiert und gebeten einerseits Angaben über ihre Postdromalphase zu geben und dann prospektiv entsprechende Eintragungen in einem e-diary zu machen, welches tgl. sie abfragte. Insgesamt konnten Daten von 89 Patienten ausgewertet werden. 85% der Patienten gaben an, Nicht-Kopfschmerz-Symptome postdromal zu erleben. 66% davon berichteten dieses in mehr als 90% der Attacken zu erwarten. In den e-diary Aufzeichnungen bestätigten sich diese Angaben im Wesentlichen. 88% berichteten über postdromale Beschwerden in Form von Müdigkeit, 56% Konzentrationsstörungen, 42% Nackensteifigkeit, Beschwerden wie Benommenheit, Übelkeit, Licht-/Lärmempfindlichkeit wurden von 10-20% der Patienten angegeben. In 54% der Patienten dauerten die Beschwerden weniger als 6h und in 7% mehr als 24h an. Interessanterweise fand sich kein Zusammenhang zwischen der Kopfschmerzstärke und dem Ausmaß der Beschwerden bzw. ein Effekt der Medikation. Die postdromalen Beschwerden führten auch zu einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität.

Kommentar:

Eigentlich berichtet die Studie keine überraschenden Ergebnisse und jeder, der Migränepatienten behandelt, weiß um diese postdromal auftretenden Beschwerden. Es ist aber wertvoll, dass dieses diffuse Wissen durch diese Studie in qualitative Zahlen überführt wird. Postdromale Symptome werden von der Mehrzahl der Patienten erlebt und halten in der Mehrzahl bis zu 6h nach Abklingen der Schmerzen an. Ähnlich wie bei den Prodromal-Symptomen stehen eher unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit und Erschöpfungsgefühl im Vordergrund, aber auch Konzentrationsstörungen. Die spezifischeren Beschwerden wie Licht-/Lärmscheu usw. sind deutlich seltener. Es ist bisher noch nicht geklärt, welcher zerebralen Dysfunktion diese Symptome zugeordnet werden können, letztlich verdeutlichen aber das häufige Auftreten von Prodromal- als auch Postdromal-Symptome, dass die Migräne nicht alleinig als Kopfschmerz zu verstehen ist. Es ist zu erwarten, dass in Zukunft gerade diese Nicht-Schmerz-Symptomen mehr Beachtung geschenkt wird.
(AS)

3. Migräne, Pathophysiologie/Genetik

Neue Meta-Analyse identifiziert 38 Genloci für die Migräne

Eine Meta-Analyse von 375.000 Individuen identifiziert 38 potentielle Genloci für die Migräne.

***** Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. *Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. Nat Genet. 2016;48(8):856-66.*

Zusammenfassung:

Bereits vor mehr als vor 30 Jahren konnten Zwillingsstudien insbesondere aus Skandinavien zeigen, dass es sich bei der Migräne um eine Erkrankung mit einem erheblichen genetischen Anteil handelt. Die Anzahl der Genetik an der Migräne wird auf etwa 40% geschätzt. Bis vor kurzem hatten die genomweiten Analysen bei Patienten mit Migräne 13 potentielle Genloci identifiziert. Es handelte sich um eine Meta-Analyse von 22 genomweiten Assoziationsstudien mit 59.674 Migräne-Patienten und 316.078 Kontrollen. Patienten und Kontrollen wurden in 6 Kopfschmerzzentren und 27 populationsbezogene Kohorten identifiziert. Die genomweiten Assoziationsstudien identifizierten 44 unabhängige Single Nucleotide Polymorphismen, die 38 Genloci zuzuordnen waren. 28 dieser Genloci waren neu und in der Vergangenheit nicht beschrieben worden. Weitere Analysen zeigten, dass die neuen Genloci sich in der Umgebung von Genen befinden, die eine wichtige Rolle bei der Expression von vaskulären Geweben und glatter Muskulatur zeigten. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Regulationsfunktion von Endothelien und Gefäßen bei der Migräne verändert ist.

Kommentar:

Diese Publikation ist die bei weitem größte genetische Untersuchung für die Migräne. Der Zusammenhang mit Gefäßen und glatter Muskulatur könnte erklären, warum es bei der Migräne ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Erkrankungen oder Dissektionen gibt. Nur wenige der Genloci spielen eine Rolle für neuronale Strukturen. Die genetische Evidenz für eine zentrale Genese der Migräne ist damit deutlich schwächer. Einige der Gene kodierten gastrointestinales Gewebe, was den Zusammenhang zwischen Migräne, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall belegen könnte. Leider hat keine der Genloci im Moment Konsequenzen für die Therapie bzw. die Entwicklung neuer Medikamente. (HCD)

Neuroimaging des Migräne-Zyklus

Der Hypothalamus spielt offenbar eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne.

*****Schulte LH, May A. *The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. Brain. 2016;139:1987-1993.*

Zusammenfassung:

Eine typische Migräne-Attacke läuft in 3 Phasen ab, in der präiktalen Phase kommt es häufig zu Heißhunger, in der iktalen Phase dann zu Kopfschmerzen verbunden mit Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheue und Lärmempfindlichkeit und in der postiktalen Phase zu psychischen Veränderungen und vermindertem Appetit. Unsere Arbeitsgruppe hat im Jahr 1995 zum ersten Mal in der Positronen-Emissions-Tomographie während spontaner Migräne-Attacken eine Struktur in der rostralen Pons beschrieben, die wir als Migräne-Generator bezeichneten (1). Aufgrund der interindividuellen Variabilität ist es sehr schwierig mit Hilfe der funktionellen Bildgebung sichere Aussagen zu beteiligten Hirnstrukturen vor, während und nach Migräne-Attacken, zu machen. Frau Schulte und Herr May aus Hamburg fanden eine Patientin mit Migräne, die willens war sich an 30 aufeinanderfolgenden Tagen jeden Morgen in der funktionellen Kernspintomographie untersuchen zu lassen. Sie wurde während der Untersuchung schmerzhaften trigeminalen Stimuli ausgesetzt. Als Kontrolle diente ein visueller Stimulus. Zusätzlich wurde täglich gefragt, ob der nozizeptive Stimulus der über die Nervenschleimhaut appliziert wurde, ein Geruchsstimulus oder die Kontrollbedingung als unangenehm oder angenehm empfunden wurde.

Während der 30 Tage kam es zu 3 Migräne-Attacken. Die psychophysischen Untersuchungen zeigten, dass die drei in der Nervenschleimhaut applizierten Stimuli während und nach der Migräne-Attacke signifikant unangenehmer empfunden wurden. Die Bildgebungsdaten zeigten eine veränderte funktionale Koppelung des Hypothalamus mit den spinalen Trigeminuskernen und der dorsalen rostralen Pons einen Tag vor der Migräne-Attacke. Ansonsten fand sich erwartungsgemäß während der Migräne-Attacken eine erhöhte Aktivität in den visuellen corticalen Arealen nach den schmerzhaften Stimuli.

Kommentar:

Die Studie aus Hamburg ist außerordentlich wichtig, weil sie klinische Symptome der Prodromalphase mit einer veränderten Aktivität im Hypothalamus korrelieren kann. Die Untersuchungen legen nahe, dass neben dem bereits bekannten Migräne-Generator in der dorsalen rostralen Brücke, sehr wahrscheinlich auch des Hypothalamus, in der Generierung von Migräne-Attacken eine wichtige Rolle spielt. Für zukünftige therapeutische Ansätze wäre es daher auch wichtig, Neurotransmitter, die die hypothalamische Funktion regulieren, im Rahmen der Migräne-Prophylaxe zu modulieren. (HCD)

Literatur:

1. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Medicine*. 1995;1:658-60.

4. Migräne, Akuttherapie**Ubrogepant ein CGRP-Rezeptor-Antagonist zur Behandlung akuter Migräne-Attacken.**

In einer Dosisfindungsstudie war der CGRP-Rezeptor-Antagonist Ubrogepant in der Behandlung von akuten Migräne-Attacken wirksam.

***Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, Assaid C, Aurora SK, Michelson D. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2016;36(9):887-898.

Zusammenfassung:

Therapiestandard für die Behandlung von mittelschweren und schweren Migräne-Attacken sind die Triptane. Bei einigen Patienten sind diese allerdings nicht wirksam und bei anderen Patienten bestehen aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen Kontraindikationen. Für diese Patientengruppen wurden die direkten CGRP-Antagonisten entwickelt. Die Entwicklung der ersten beiden Moleküle Telcagepant und MK-3207 musste eingestellt werden, da die Substanzen bei regelmäßiger Einnahme in seltenen Fällen zu Leberschäden führt. MK-1602 ist ein neuer CGRP-Rezeptor-Antagonist, bei dem bisher keine Leberschäden beobachtet wurden. Die vorliegende Dosisfindungsstudie wurde doppelblind und Placebo-kontrolliert durchgeführt und randomisierte 834 Patienten, die je eine Migräne-Attacke behandelten. Die Dosierungen von Ubrogapant betragen 1 mg, 10 mg, 25 mg oder 100 mg. Die beiden primären Endpunkte waren Schmerzfreiheit nach 2 Stunden und eine Besserung der Kopfschmerzen von schwer oder mittelschwer, auf leicht oder keine Kopfschmerzen nach 2 Stunden. Die primäre Hypothese war ein linearer Bezug zwischen Dosis und Wirksamkeit mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse. Insgesamt erhielten 527 Studienteilnehmer Ubrogapant und 113 Placebo. Es fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosis und der Schmerzfreiheit nach 2 Stunden. Die Prozentzahlen für Schmerzfreiheit nach 2 Stunden betragen 8,9% für Placebo und Ubrogapant 1 mg 5,6%, 10 mg 14,8%, 25 mg 21,4%, 50 mg 21% und 100 mg 25,5%. Ab der 25 mg-Dosis war der Unterschied zu Placebo mit einem P von 0,05 signifikant, für die Dosis von 100 mg mit einem P von < 0,01. Die Besserung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden war nicht signifikant unterschiedlich gegenüber Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, Übelkeit, Müdigkeit, Benommenheit und Somnolenz. Es bestanden aber keine signifikanten Unterschiede zwischen der aktiven Substanz und Placebo. Eine Erhöhung der Leberenzyme wurde nicht beobachtet.

Kommentar:

Diese Studie zeigt eine dosisabhängige Wirkung des CGRP-Antagonisten Ubrogapant in der Akut-Therapie von Migräne-Attacken. Der therapeutische Effekt ist nicht sehr beeindruckend. Das Verträglichkeitsprofil war sehr gut. Da jeweils nur eine Attacke behandelt wurde, ist aber nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen, dass es bei regelmäßiger Einnahme dieser Substanz ebenfalls zu Leberschäden kommt. Erstaunlich ist die Tatsache, dass die Studie erst 4 Jahre nach Beendigung publiziert wurde. Es werden auch keine Angaben darüber gemacht, ob die Firma Merck und Co. die Absicht hat, diese Substanz für Patienten weiter zu entwickeln bei denen Triptane nicht wirksam sind oder die Kontraindikationen gegen die Einnahme von Triptane haben. (HCD)

5. Migräne, Prophylaktische Therapie

Frühe Effektivitätseindpunkte für TEV-48125 in der Prävention der chronischen Migräne.

In einer Post-hoc-Analyse einer Studie zur Prophylaxe der chronischen Migräne mit dem monoklonalem Antikörper gegen CGRP TEV-48125 zeigte sich, dass die Wirksamkeit gegenüber Placebo bereits in der ersten Woche eintritt.

***Bigal ME, Dodick DW, Krymchantowski AV, VanderPluym JH, Tepper SJ, Aycardi E, Loupe PS, Ma Y, Goadsby PJ. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points. Neurology. 2016;87(1):41-48.*

Zusammenfassung:

Bisher gibt es zur Prophylaxe der chronischen Migräne nur zwei wissenschaftlich bewiesene und zugelassene medikamentöse Therapien, nämlich Topiramat und Onabotulinumtoxin A. TEV-48125 ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide Molekül. Die Wirksamkeit von TEV-48125 für die Prävention der chronischen Migräne wurde in einer Phase IIb Studie untersucht und 2015 in Lancet Neurology publiziert (1). Jetzt wurde eine Post-hoc-Analyse der Studie durchgeführt um zu untersuchen, wie rasch der therapeutische Effekt von TEV-48125 einsetzt. In die Studie wurden 261 Patienten aufgenommen. Ein Drittel der Patienten erhielt eine initiale Dosis von 675 mg TEV-48125, gefolgt von 225 mg einmal monatlich. Ein weiteres Drittel erhielt 900 mg aufgeteilt auf 4 subkutane Injektionen à 225 mg. Ein Drittel der Patienten erhielt Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Kopfschmerzstunden in einem 28 Tage-Intervall. Der erste signifikante Unterschied gegenüber Placebo wurde für die niedrige Dosis nach 7 Tagen und für die hohe Dosis nach 3 Tagen erreicht. Dieser Unterschied zeigte sich auch in der 2. und 3. Behandlungswoche.

Kommentar:

Die Post-hoc-Analyse der Studie zum Einfluss von TEV-48125 in der Prophylaxe der chronischen Migräne zeigt, dass der Wirkungseintritt sehr rasch erfolgt und bereits nach einer Woche ein signifikanter Unterschied zu Placebo zu beobachten ist. Der therapeutische Effekt nimmt in der 2. und 3. Woche zu. Diese Ergebnisse würden darauf hindeuten, dass bereits nach 4 Wochen entschieden werden kann, welche Patienten auf die Behandlung mit TEV-48125 ansprechen und welche nicht. Ob diese Vermutung stimmt, kann allerdings erst entschieden werden, wenn die Ergebnisse der derzeit laufenden Phase III Studie vorliegen. (HCD)

Literatur:

1. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, et al. 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(11):1091-100.

Onabotulinumtoxin A verbessert die Lebensqualität bei der Behandlung der chronischen Migräne.

Die Wirksamkeit der prophylaktischen Therapie mit Onabotulinumtoxin A ist nun nicht nur bzgl. der Reduktion der Kopfschmerztage sondern auch für die Verbesserung der Lebensqualität belegt.

****Lipton RB, Rosen NL, Ailani J, DeGryse RE, Gillard PJ, Varon SF. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program. *Cephalalgia*.;36(9):899-908.

Zusammenfassung:

Im PREEMPT-Studienprogramm zeigte sich eine statistisch signifikante Wirksamkeit von Onabotulinumtoxin A injiziert alle 3 Monate im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung der chronischen Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (1). Dieses Ergebnis war Grundlage der Zulassung in den Vereinigten Staaten und Europa. Für die Erstattungsfähigkeit müssen allerdings auch Lebensqualitätsdaten vorgelegt werden. Im Rahmen der Studien wurde über 56 Wochen der Headache Impact Test (HIT-6) und der Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) eingesetzt. An der Studie nahmen 1.336 Patienten mit chronischer Migräne teil, wobei die ersten 6 Monate doppelblind und die nächsten 6 Monate offen behandelt wurde. Für den HIT-6 Score zeigte sich bereits nach 4 Wochen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Onabotulinumtoxin A. Bei den Patienten die mit Placebo behandelt wurden, zeigte sich dann in der 6-monatigen Phase in den sie offen mit Onabotulinumtoxin A behandelt wurden, eine weitere Verbesserung der Lebensqualität. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für den MSQ, wobei nach einem Jahr kein Unterschied mehr zwischen den Patienten bestand, die in der doppelblinden Phase Onabotulinumtoxin A erhalten hatten und denjenigen die nach der doppelblinden Phase offen weiter behandelt wurden.

Kommentar:

Diese vorgeplante Analyse der Lebensqualität in dem PREEMPT-Studienprogramm zeigt, dass Onabotulinumtoxin A nicht nur zu einer Reduktion der Migräne-Tage im Vergleich zu Placebo führt, sondern auch die Lebensqualität signifikant verbessert. Dieser Effekt hält über ein Jahr an. (HCD)

Literatur:

1. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-36.

Interventioneller Verschluss des offenen Foramen ovale in der Migräne-Prophylaxe nicht wirksam

Der perkutane Verschluss eines offenen Foramen ovale war in einer randomisierten Studie bei Patienten mit einer Migräne mit Aura nicht prophylaktisch wirksam.

****Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, Becker WJ, Baumgartner H, Chataway J, Gawel M, Göbel H, Heinze A, Horlick E, Malik I, Ray S, Zermansky A, Findling O, Windecker S, Meier B. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2016;37:2029-2036.

Zusammenfassung:

Mehr als ein Drittel aller Menschen hat ein offenes Foramen ovale. Die Migräne ist eine außerordentlich häufige Erkrankung. Eine Reihe von krankenhausbasierten Registern hatte einen Zusammenhang zwischen offenem Foramen ovale und Migräne mit Aura und umgekehrt Migräne mit Aura mit einem offenen Foramen ovale gefunden. Die wenigen populationsbezogenen Studien konnten diesen Zusammenhang allerdings nicht belegen. Eine Vielzahl von offenen Studien hat dann in der Folgezeit eine mögliche therapeutische Wirkung des Verschlusses eines offenen Foramen ovale zur Migräne-Prophylaxe behauptet. Es gab allerdings auch offene Studien, die keine therapeutische Wirksamkeit fanden und sogar Studien, die eine Verschlechterung der Migräne berichteten. Eine erste Studie in England (MIST) war allerdings bezüglich des Verschlusses eines offenen Foramen ovale negativ verlaufen (1).

In die Studie wurden 107 Patienten rekrutiert die unter eine Migräne mit Aura litten, ein offenes Foramen ovale hatten und auf eine präventive medikamentöse Therapie nicht ansprachen. Beide Gruppen erhielten über 6 Monate Acetylsalicylsäure und über 3 Monate Clopidogrel. Bei 53 der Patienten wurde das offene Foramen ovale mit dem Amplatzer Occluder verschlossen. Der primäre Endpunkt war eine Reduktion der Migräne-Tage pro Monat in den Monaten 9 bis 12 nach der Randomisierung, verglichen mit einer 3-monatigen Baseline-Periode.

Die Studie rekrutierte 107 Patienten. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da die Rekrutierung sehr langsam war. 83 Patienten absolvierten den 12-Monats-Follow-up. Die mittlere Zahl der Migräne-Tage in der Baseline war 8 in der Verschlussgruppe und 8,3 in der Kontrollgruppe. Die Reduktion der Migräne-Tage pro Monat betrug 2,9 Tage nach Verschluss des PFOs und 1,7 Tage in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war mit einem P-Wert von 0,17 nicht signifikant.

Kommentar:

Diese, von der Firma St. Jude finanzierte Studie zeigt eindeutig, dass der Verschluss eines offenen Foramen ovale bei Patienten mit einer Migräne mit Aura nicht prophylaktisch wirkt. Die randomisierte Studie belegt auch erneut, dass man sich nicht auf die Ergebnisse von offenen Studien verlassen kann, da insbesondere bei der Prophylaxe der Migräne ein erheblicher Placebo-Effekt besteht. Zeitgleich mit der hier publizierten PRIMA Studie wurde eine parallel-laufende Studie zum PFO Verschluss beendet, die ebenfalls keinen Unterschied fand und die noch nicht publiziert ist. (HCD)

Literatur:

1. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation.* 2008;117(11):1397-404.

Headache nurses in der Behandlung der Migräne

Die meisten Migränepatienten befinden sich in hausärztlicher Behandlung, die Konsultationszeit beim Hausarzt ist kurz, es besteht wenig Möglichkeit eine vertiefte Diagnose spezifische Edukation zur Migräne durchzuführen. Sind Headache Nurses eine dabei eine hilfreiche Option?

****Veenstra P, Kollen BJ, de Jong G, Baarveld F, van den Berg JP. Nurses improve migraine management in primary care. Cephalalgia 2016;36:772-8.*

Zusammenfassung:

Die Studie wurde in den Niederlanden durchgeführt, in einem Gesundheitssystem, das primär auf einer hausärztlichen Versorgung aufbaut. Untersucht werden sollte, ob eine als Headache Nurse weitergebildete Krankenschwester eine messbare Verbesserung von Kopfschmerzparametern bei Migränepatienten bewirken kann. In drei hausärztlichen Praxen nahmen die beteiligten Mitarbeiterinnen an einem viertägigen Weiterbildungskurs über Migräne teil. Vermittelt wurden Inhalte zur Akuttherapie von Migräneanfällen, zur prophylaktischen Medikation, zur nichtmedikamentösen Behandlung, zur Triggeridentifikation und Triggervermeidung sowie zur Lebensstilmodifikation. Während der vier Tage konnten die Headache Nurses auch Erfahrungen in einer ambulanten Kopfschmerzprechstunde unter neurologischer Leitung sammeln. In der Studie sollten die Headache Nurses anschließend in der Hausarztpraxis edukative Inhalte vermitteln, die Einnahme der Akutmedikation optimieren und über die prophylaktische Medikation aufklären. Die Verordnung von Medikamenten erfolgte weiter über die Hausärzte selbst. Die Diagnose der Migräne wurde nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (ICHD-2) gestellt. Die Hausärzte konnten alle Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren, bei denen die Diagnose einer Migräne gestellt wurde, einschließen. Betroffene mit einem Medikamentenübergebrauch wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Es ist nicht dokumentiert, ob ein konsekutiver Einschluss erfolgte. Zur Baseline wurden demographische Daten sowie die Kopfschmerzcharakteristika (Akutmedikation, prophylaktische Medikation) sowie die Beeinträchtigung mit dem HIT-6 erhoben. Die Zufriedenheit wurde auf einer Skala von 1 bis 5 erhoben. Letztlich konnten 235 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, 141 wurden der Interventionsgruppe und 94 der Kontrollgruppe zugeordnet. Eine Randomisierung erfolgte nicht. Beide Gruppen waren bzgl. ihrer demographischen Parameter und Kopfschmerzcharakteristika vergleichbar.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl der Patienten, die aus der Interventions- und der Kontrollgruppe zu einem Neurologen am Krankenhaus überwiesen wurden. Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen im Headache Impact-Test (HIT-6), Veränderungen der Kopfschmerztage pro Monat nach 3, 6 und 9 Monaten sowie die Patientenzufriedenheit.

Im Mittel bestanden in der Kontrollgruppe 6,3 Kopfschmerztage und in der Interventionsgruppe 7,6 Kopfschmerztage im Monat. Zur Baseline waren in der Kontrollgruppe 60% der Patienten und in der Interventionsgruppe 58% der Patienten mit einem Triptan behandelt, eine Migräneprophylaxe nahmen 20% der Kontrollgruppe und 21% der Interventionsgruppe ein.

Die Patienten der Interventionsgruppe hatten 3 Folgevisiten mit der Headache Nurse. Aus der Kontrollgruppe wurden 28 Patienten (30%), aus der Interventionsgruppe 5 Patienten (3,5%) zum Neurologen überwiesen. Dieser Unterschied war signifikant

($p < 0.001$). In beiden Gruppen gingen die HIT-6-Scores zurück, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

Die Reduktion der Kopfschmerztage in der Kontrollgruppe betrug -2,1 Tage pro Monat, in der Interventionsgruppe -4,7 Tage pro Monat ($p = 0.006$). Die Patienten in der Interventionsgruppe waren zufriedener als die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe.

In der Diskussion vermuten die Autoren, dass die niedrigere Überweisungsrate auf die Betreuung durch die Headache Nurses zurückzuführen sei. Der größere Rückgang der Kopfschmerztage sei möglicherweise durch die Edukation über nichtmedikamentöse Verfahren erklärbar, da kein signifikanter Unterschied bzgl. der Einnahme einer Prophylaxe am Ende der Intervention bestand.

Kommentar:

Die Betreuung von Kopfschmerzpatienten ist auch in Deutschland häufig unzureichend. Das Modell der Headache Nurse, wie es in anderen Ländern bereits etabliert ist, stellt in Deutschland zur Zeit noch eine absolute Rarität dar, gleichwohl vereinzelt entsprechende Weiterbildungen angeboten werden.

Die Studie zeigt, dass eine Betreuung durch eine Headache Nurse tatsächlich zu einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerztage führen kann und die Rate an Überweisungen zum neurologischen Facharzt gesenkt werden kann. Insbesondere die Tatsache, dass die Patienten nicht konsekutiv in die Studie eingeschlossen wurden und dass keine Randomisation in die Interventions- und Kontrollgruppe stattfand, sind erhebliche methodische Mängel an der Studie. An einer deutlich größeren Studienpopulation könnte die Kosteneffektivität eines solchen Konzeptes geprüft werden, für eine solche Auswertung dürfte diese Studie zu klein sein. Eine Einführung des Headache Nurse-Konzeptes in die allgemeinärztliche oder auch die fachärztliche Praxis ist wünschenswert, es stellt sich jedoch die Finanzierungsfrage. Solche spezialisierten medizinischen Fachangestellten oder Krankenschwestern sind bei anderen Krankheitsbildern (z.B. der Multiplen Sklerose) in der Neurologie durchaus üblich. Häufig erfolgt dies in diesen Bereichen jedoch mit Unterstützung der pharmazeutischen Industrie. Wünschenswert wäre zu mindestens ein Modellprojekt, das den Einsatz von Headache Nurses in Schwerpunkt Praxen und der Primärversorgung hinsichtlich der Effektivität (Kopfschmerzparameter) prüft. Die Ressource „Arzt“ wird künftig noch mehr als bereits heute schon die Qualität der Versorgung beeinflussen. Spezialisierte Krankenschwestern oder medizinische Fachangestellte mit einer vertieften Ausbildung als Headache Nurse könnten hier eine Entlastung bei gleichzeitiger Verbesserung der Patientenversorgung darstellen. (CG)

6. Nervus vagus-Stimulation

Prävention der chronischen Migräne mit nicht-invasiver Vagusstimulation.

In einer kleinen Phase II Studie war die nicht-invasive Vagusstimulation bzgl. der Reduktion von Kopfschmerztagen bei chronischer Migräne nicht wirksam, wurde aber gut toleriert.

***Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, Grosberg BM, Cady RK, Dorlas S, Simmons KA, Mullin C, Liebler EJ, Goadsby PJ, Saper JR; EVENT Study Group. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. Neurology. 2016;87(5):1-10.*

Zusammenfassung:

Für die chronische Migräne gibt es im Moment nur zwei zugelassene medikamentöse Therapien, nämlich Topiramat und Onabotulinumtoxin A. Topiramat wird häufig schlecht vertragen und die Injektion von Botulinumtoxin sind sehr aufwändig. Daher besteht eine Notwendigkeit weitere wissenschaftlich bewiesene Therapien zur Prophylaxe der chronischen Migräne zu entwickeln. Die transkutane nicht-invasive Vagusstimulation wurde ursprünglich zur Behandlung von Asthma-Attacken entwickelt. Dabei wurde zufällig beobachtet, dass sich bei einzelnen Patienten auch die Intensität von gleichzeitig bestehenden Migräne-Attacken besserte. In der Folgezeit wurden dann mehrere offene Studien und zuletzt auch sham-kontrollierte N. Vagus Stimulationsstudien bei der episodischen und chronischen Migräne durchgeführt. Die vorliegende erste prospektive doppelblinde Pilot-Studie schloss Patienten mit chronischer Migräne ein, die zunächst ein Monat beobachtet wurden und dann in zwei Gruppen eingeteilt. In der Verum-Gruppe stimulierten sie Patienten 2 x täglich für 2 Minuten den Nervus vagus auf der rechten Halsseite, die Kontrollgruppe erhielt eine Schein-Stimulation. Die doppelblinde Phase dauerte 2 Monate gefolgt von einer offenen 6-monatigen Behandlungsphase. Insgesamt konnten die Ergebnisse von 48 Patienten ausgewertet werden. Die Patienten waren im Mittel 39 Jahre alt und hatten 21 Kopfschmerztage im Monat. Frauen waren mit 90% deutlich überrepräsentiert. Nach 2 Monaten nahm die Zahl der Kopfschmerztage in der Schein-Stimulationsgruppe um 0,2 Tage ab und in der Stimulationsgruppe um 1,4 Tage. Bei den Patienten die offen weiterbehandelt wurden, kam es nach 4 Monaten zu einer Abnahme der Kopfschmerztage um 5,8, nach 6 Monaten um 6,7 und nach 8 Monaten um 7,9 pro Monat. Die Stimulation wurde gut vertragen.

Kommentar:

Diese erste kleine Sicherheits- und Machbarkeitsstudie zeigt einen Trend zugunsten der Stimulation des N. vagus im Vergleich zu der Schein-Stimulation. Die Studie war allerdings bezüglich ihrer Population viel zu klein um einen eindeutigen Therapieerfolg zu zeigen. Der eindrucksvolle Therapieerfolg über 6 Monate kann allerdings auch ein ausgeprägter Placebo-Effekt sein. Bevor die transkutane nicht invasive Vagus-Stimulation bei Patienten mit chronischer Migräne jetzt eingesetzt wird, ist eine weitere größere und länger dauernde randomisierte Studie die die echte Stimulation mit der Schein-Stimulation vergleicht, notwendig. Erfreulich ist, dass diese Therapie gut vertragen und toleriert wird und sich auch für Patienten eignet, die beispielsweise Topiramat nicht vertragen. (HCD)

7. Trigeminusneuralgie

Wirksamkeit von Botulinumtoxin A bei der Trigeminusneuralgie: Ein systematischer Review.

Vier kleine randomisierte Studien zeigen, dass Botulinumtoxin A möglicherweise bei der Behandlung der Trigeminusneuralgie wirksam ist.

***Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, Khalil AM, Altibi AM, Vu TL, Mostafa MR, Huy NT, Hirayama K. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Headache Pain. 2016;17:63.*

Zusammenfassung:

Die klassische Trigeminusneuralgie ist eine typische Erkrankung älterer Menschen. Viele dieser Patienten vertragen allerdings die wirksame Therapie mit Carbamazepin, Oxcarbazepin oder Pregabalin nicht gut oder haben Kontraindikationen für den Einsatz von Opioiden. Daher werden dringend weitere Therapieoptionen gesucht. In Studien, bei denen Patienten mit chronischer Migräne mit Botulinumtoxin A behandelt wurden, litten einige der Patienten auch unter einer Trigeminusneuralgie und berichteten dann, dass sie nach der Injektion von Botulinumtoxin auch eine Besserung ihrer Trigeminusneuralgie beobachteten. Die Autoren aus Japan haben eine systematische Literaturrecherche und Meta-Analyse der bisher durchgeführten Studien zum Einsatz von Botulinumtoxin A bei der Trigeminusneuralgie durchgeführt. Sie fanden dabei vier randomisierte Studien mit insgesamt 178 Patienten. Für den primären Endpunkt, nämlich eine Besserung der Schmerzen um mindestens 50%, fand sich eine signifikante Überlegenheit von Botulinumtoxin gegenüber Placebo mit einer Risk Ratio von 2,87. Die Häufigkeit der Schmerzattacken war unter Botulinumtoxin im Mittel um 30 Attacken geringer als unter Placebo. Die Therapie wurde gut vertragen.

Kommentar:

Bisher gibt es 4 kleine Studien aus Asien zum Einsatz von Botulinumtoxin A bei der therapierefraktären Trigeminusneuralgie. Die Meta-Analyse legt nahe, dass es sich lohnen würde, größere Studien durchzuführen. Eine solche läuft im Moment in Deutschland. Botulinumtoxin A sollte aber erst dann eingesetzt werden, wenn die Ergebnisse der derzeit laufenden Studie vorliegen. (HCD)

8. Clusterkopfschmerz

Therapie des Clusterkopfschmerzes: Aktualisierung der amerikanischen Leitlinien.

Die amerikanische Kopfschmerzgesellschaft hat ihre Leitlinien zur Behandlung des Clusterkopfschmerzes aktualisiert.

****Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache*. 2016;56(7):1093-1106.

Zusammenfassung:

Die amerikanische Kopfschmerzgesellschaft hat die zuletzt 2010 publizierten Leitlinien zur Behandlung von Clusterkopfschmerz-Attacken und zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes aktualisiert. Mit hoher Empfehlungsstärke werden die subkutane Gabe von Sumatriptan, Zolmitriptan Nasenspray und die Sauerstoff-Inhalation bewertet. Bei der Prophylaxe wurde die Kurzzeit-Prophylaxe durch Injektionen von Prednison im Bereich des Nervus occipitalis major mit einer Evidenz-Empfehlung A hinzugefügt. Als negativ wurden eingestuft die Stimulation des Ganglion sphenopalatinum, die Gabe von Candesartan und die prophylaktische Gabe von Frovatriptan. Die in Deutschland eingesetzten Prophylaxen mit Lithium und Verapamil erhalten die Empfehlungsstufe C, ebenso wie Melatonin.

Kommentar:

In den letzten 6 Jahren sind nur sehr wenige positive Studien zur Behandlung des Clusterkopfschmerzes durchgeführt worden. In der Akut-Therapie gibt es praktisch keine Änderungen. Für die Kurzzeit-Prophylaxe bis zum Einsetzen des Therapie-Effektes von Verapamil oder Lithium hat sich die bilaterale Injektion von Prednison mit oder ohne Lokalanästhetikum im Bereich des N. occipitalis major etabliert. Es bleibt abzuwarten, ob die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor bei der prophylaktischen Behandlung des Clusterkopfschmerzes wirksam sind. (HCD)