Bonus-artikel

Neurologie *up2date*
1 · 2018

Kopfschmerz und andere Schmerzsyndrome 9

Kopfschmerzen – Update 2018

Hans-Christoph Diener
Charly Gaul
Dagny Holle-Lee
Tim P. Jürgens
Torsten Kraya
Tobias Kurth
Steffen Nägel
Lars Neeb
Andreas Straube

VNR: 2760512018154650956
DOI: 10.1055/a-0654-1324
Neurologie up2date 2018; 1 (1): 107–132
ISSN 2511-3453
© 2018 Georg Thieme Verlag KG

Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Unter dieser Rubrik sind bereits erschienen:

Kopfschmerzen – Update 2018 H.-C. Diener, C. Gaul, D. Holle-Lee, T. P. Jürgens, T. Kraya, T. Kurth, S. Nägel, L. Neeb, A. Straube Heft 1/2018

ALLES ONLINE LESEN

Mit der eRef lesen Sie Ihre Zeitschrift: online wie offline, am PC und mobil, alle bereits erschienenen Artikel. Für Abonnenten kostenlos! https://eref.thieme.de/neurologie-u2d

JETZT FREISCHALTEN

Sie haben Ihre Zeitschrift noch nicht freigeschaltet? Ein Klick genügt: www.thieme.de/eref-registrierung

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Thieme

Kopfschmerzen – Update 2018

Hans-Christoph Diener, Charly Gaul, Dagny Holle-Lee, Tim P. Jürgens, Torsten Kraya, Tobias Kurth, Steffen Nägel, Lars Neeb, Andreas Straube

Die Kopfschmerzforschung macht Fortschritte. Dies zeigt sich an der großen Zahl von Publikationen zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Akuttherapie und Prophylaxe von Kopfschmerzen. Die vorliegende Übersicht referiert die wichtigsten Studien zu Kopfschmerzen aus dem Zeitraum 2017 bis Juni 2018. Die Auswahl der referierten Studien ist subjektiv und erfolgte nach der Einschätzung der Autoren.

ABKÜRZUNGEN

^{1}H-MRS	Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (^{1}H-MRS)
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
ADAM	Adhesive dermally-applied Microarray
CGRP	Calcitonin Gene-related Peptide
CM	chronische Migräne
CTTH	Chronic Tension Type Headache (chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp)
DDM	4,4'-Diaminodiphenylmethan
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
EM	episodische Migräne
ETTH	Episodic Tension Type Headache (episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
GKS	Gamma Knife Surgery
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HR	Hazard Ratio
ICHD	International Classification of Headache Disorders
IHS	International Headaches Society
IIH	idiopathische intrakranielle Hypertension
MIDAS-Score	Migraine Disability Assessment Score
MOH	Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch
MVD	mikrovaskuläre Dekompression
NDPH	New daily persistent Headache (neu aufgetretener täglicher Kopfschmerz)
NNT	Number needed to treat
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory Drug (nichtsteroidales Antiphlogistikum)
nVNS	nichtinvasive N.-vagus-Stimulation
ONS	okzipitale Nervenstimulation
OTC	Over the Counter (rezeptfrei verkäuflich)
PET	Positronenemissionstomografie
RLS	Restless-Legs-Syndrom
SAE	Serious adverse Event
SNSO	Stimulation des N. supraorbitalis
SPID-30	Schmerzintensitätsdifferenzen innerhalb der ersten 30 Minuten
SSRI	selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TN	Trigeminusneuralgie
TTH	Tension Type Headache (Kopfschmerz vom Spannungstyp)
UE	unerwünschtes Ereignis
WDR	Wide dynamic Range

Migräne

Epidemiologie

Zur Rolle von Migränetriggern gibt es Analysen an größeren Patientenkollektiven. Einen innovativen Ansatz im Sinne einer sogenannten n = 1-Analyse präsentieren Weber et al. [1]. Methodisch wurde auf papiergebundene Fragebögen aus der PAMINA-Studie von 326 Patienten mit Migräne zurückgegriffen, die zu 87 % von Frauen stammten, bei durchschnittlich 2,9 Migräneattacken pro Monat. Für jeden Patienten wurden univariate Assoziationen dieser Faktoren untereinander individuell mittels eines Proportional Hazards Model ausgewertet und sekundär nach Überlappungen zwischen den einzelnen individuellen Triggerprofilen gesucht. Bei 285 Patienten konnte mindestens ein signifikanter Triggerfaktor nachgewiesen werden. Es zeigte sich zudem bei der Auswertung von insgesamt 28311 Patiententagen, dass diese

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Profile hochgradig individualisiert sind und somit eine relevante Heterogenität zwischen den einzelnen Patienten aufweisen.

Pro Patient fanden sich durchschnittlich 4 Triggerfaktoren. Während 73,9 % der Patienten ein individuelles Profil aufwiesen, hatten nur 13,5 % deckungsgleiche Triggerprofile. Eine Auswertung über alle Patienten ergab, dass folgende potenzielle Triggerfaktoren auf der Populationsebene gefunden wurden:

- Menstruation,
- Nackenschmerz,
- Müdigkeit,
- helles Licht,
- Lärm,
- exzessiver und ruheloser Schlaf,
- Gerüche.

Dies zeigt, wie wertvoll alternative statistische Ansätze in der Kopfschmerzforschung sein können, und unterstreicht die Bedeutung von individuellen Faktoren in der Migränepathophysiologie, ohne dass der „Rückfall" in kasuistisches Denken droht. Wie die Autoren kritisch anmerken, erlaubt die Analyse das Identifizieren von Assoziationen, nicht jedoch von unbedingt kausalen Zusammenhängen.

Um eine Abgrenzung von Prodromalsymptomen bzw. initialen Symptomen der Attacke zu erlauben, wurde eine zusätzliche Auswertung mit Ausschluss von Faktoren, die am Tag der Attacke auftraten, eingefügt. Grundsätzlich bleibt dies aber schwierig. Hier sei auch auf eine retrospektive Studie der Arbeitsgruppe um Arne May aus Hamburg verwiesen, die eine hohe Überlappung von Photo-, Phono- und Osmophobie als Triggerfaktoren und Prodromalsymptome zeigen konnte [2].

Die Arbeitsgruppe von Tobias Kurth aus Berlin hat darüber hinaus gezeigt, dass Frauen, die eine Migräne mit Aura haben, auch ein etwas erhöhtes Risiko für andere vaskuläre Erkrankungen haben [3]. Eine nationale populationsbezogene Kohortenstudie aus Dänemark hat den möglichen Zusammenhang zwischen Migräne und vaskulären Krankheiten nochmals analysiert [4]. Zeitgleich wurde in BMJ Open eine Metaanalyse aus 16 Kohorten mit 1 152 407 Personen zu dieser Thematik publiziert [5].

Merke

Es gibt in der Zwischenzeit eine Vielzahl von Studien, die nahelegen, dass Patienten/innen mit Migräne und insbesondere mit einer Migräne mit Aura ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle haben.

In Dänemark besteht ein nationales Gesundheitsregister, in dem alle Menschen, die in Dänemark geboren sind, erfasst werden. In diesem Register werden Erkrankungen, Krankenhausaufenthalte, Entlassdiagnosen, Diagnosen von Ärzten, die in der Praxis tätig sind, und verschriebene Medikamente erfasst. Für die hier vorliegende Analyse wurden 151 032 Patienten mit Migräne verglichen mit 510 320 Menschen ohne Migräne, die bezüglich Alter, Geschlecht und Kalenderjahr vergleichbar waren. Für die einzelnen vaskulären Erkrankungen wurden adjustierte Hazard Ratios basierend auf einer Cox-Regressionsanalyse berechnet. Von den Patienten mit Migräne hatten 16 993 eine Migräne ohne Aura und 13 076 eine Migräne mit Aura. Bei den übrigen Patienten war der Migränestatus nicht bekannt. Insgesamt 70 % der erfassten Patienten waren Frauen.

Für die folgenden Erkrankungen ergab sich ein signifikant erhöhtes Risiko für Menschen, die eine Migräne hatten:

- Myokardinfarkt Hazard Ratio (HR 1,5, 95 %-Konfidenzintervall [KI] 1,4–1,6)
- ischämischer Schlaganfall (HR 2,3, 95 %-KI 2,1–2,4)
- zerebrale Blutung (HR 1,9, 95 %-KI 1,7–2,2)
- venöse Thromboembolien (HR 1,6, 95 %-KI 1,5–1,7)
- Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (HR 1,3, 95 %-KI 1,2–1,4)

Kein Zusammenhang bestand mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder einer Herzinsuffizienz.

Für die Krankheiten, bei denen ein Zusammenhang zwischen Migräne und der vaskulären Erkrankung bestand, waren die adjustierten Hazard Ratios für eine Migräne mit Aura höher als für eine Migräne ohne Aura. Der Zusammenhang war auch statistisch gesehen ausgeprägter für Frauen als für Männer. Auch wenn für andere Risikofaktoren wie Rauchen oder Übergewicht korrigiert wurde, blieb der Zusammenhang zwischen Migräne und vaskulären Erkrankungen bestehen.

Eine Autorengruppe aus den USA führte eine Metaanalyse von 16 Kohortenstudien durch, welche kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Migräne und gesunde Kontrollen verglichen [5]. Auf diese Weise wurden die Daten von 349 942 Patienten mit Migräne und 757 465 Kontrollen erhoben.

Migräne war mit einem erhöhten Risiko für den kombinierten Endpunkt kardio- und zerebrovaskulärer Endpunkte assoziiert (HR 1,42, 95 %-KI 1,26–1,60). Für die einzelnen Endpunkte betrugen die Hazard Ratios (HR) für Schlaganfall 1,41 (95 %-KI 1,25–1,61) und Myokardinfarkt 1,23 (95 %-KI 1,03–1,43). Die Gesamtsterblichkeit unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen (HR 0,93, 95 %-KI 0,78–1,10). Patienten, die unter einer Migräne mit Aura litten, hatten ein höheres Schlaganfallrisiko als Personen, die eine Migräne ohne Aura hatten.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Risiko für vaskuläre Erkrankungen ist besonders ausgeprägt für Frauen, die an einer Migräne mit Aura leiden. Neu ist die Beobachtung, dass auch das Risiko venöser Thromboembolien und von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern bei Migräne erhöht ist. Das vaskuläre Risiko ist bei Frauen, die eine Migräne mit Aura haben und zudem rauchen oder übergewichtig sind, noch weiter erhöht.

Die Tatsache, dass das erhöhte vaskuläre Risiko auch weiterhin besteht, wenn bestimmte Risikofaktoren korrigiert werden, würde sehr dafür sprechen, dass es sich bei Patienten mit Migräne um eine generelle Störung der Endothelfunktion handeln könnte.

Für den klinischen Alltag ist relevant, dass die absolute Risikoerhöhung für vaskuläre Krankheiten bei Menschen mit Migräne sehr gering ist. Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen sollte allerdings nach einer Migräne gefragt werden, und bestehende vaskuläre Risikofaktoren sollten identifiziert und behandelt werden.

Pathophysiologie

Seit vielen Jahren wird basierend auf dem Auftreten von typischerweise hypothalamisch vermittelten prodromalen Symptomen wie Heißhunger eine Rolle des Hypothalamus in der Entstehung einer Migräneattacke diskutiert. Bereits 2016 konnte in einer longitudinalen fMRT-Studie an einer Migränepatientin durch die Arbeitsgruppe um Arne May in Hamburg gezeigt werden, dass der Hypothalamus bei der Migräne bereits vor Beginn der Schmerzen eine enge Kopplung mit der dorsalen Pons sowie dem spinalen Trigeminuskern eingeht und somit eine wichtige Rolle in der Attackengenerierung zu spielen scheint [6] (▶ **Abb. 1**).

In einer weiteren Studie aus derselben Arbeitsgruppe wurde nun mittels derselben Technik die Rolle des Hypothalamus an Patienten mit episodischer Migräne (EM, n = 18), chronischer Migräne (CM, n = 17) sowie gesunden Kontrollen (n = 19) untersucht [7]. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit CM eine deutlich stärkere Aktivierung im anterioren Hypothalamus als Patienten mit EM und Kontrollen aufwiesen.

Im Vergleich von allen Patienten mit akuten Kopfschmerzen gegen solche ohne akute Kopfschmerzen fiel zudem eine vermehrte Aktivierung des posterioren Hypothalamus beidseits auf. Dies deutet auf eine differenzierte Rolle des Hypothalamus in der Migränepathophysiologie hin: Während der anteriore Hypothalamus sowohl in der Attackengenerierung als auch in der Chronifizierung relevant ist, scheinen die posterioren Anteile des Hypothalamus vor allem mit den Vorgängen in der akuten Attacke assoziiert zu sein. Unklar bleibt, ob diese Befunde nur die „Spitze des Eisbergs" darstellen und die hypothalamischen Vorgänge durch übergeordnete Phänomene wie Aktivitätsänderungen in neuronalen Netzen moduliert werden.

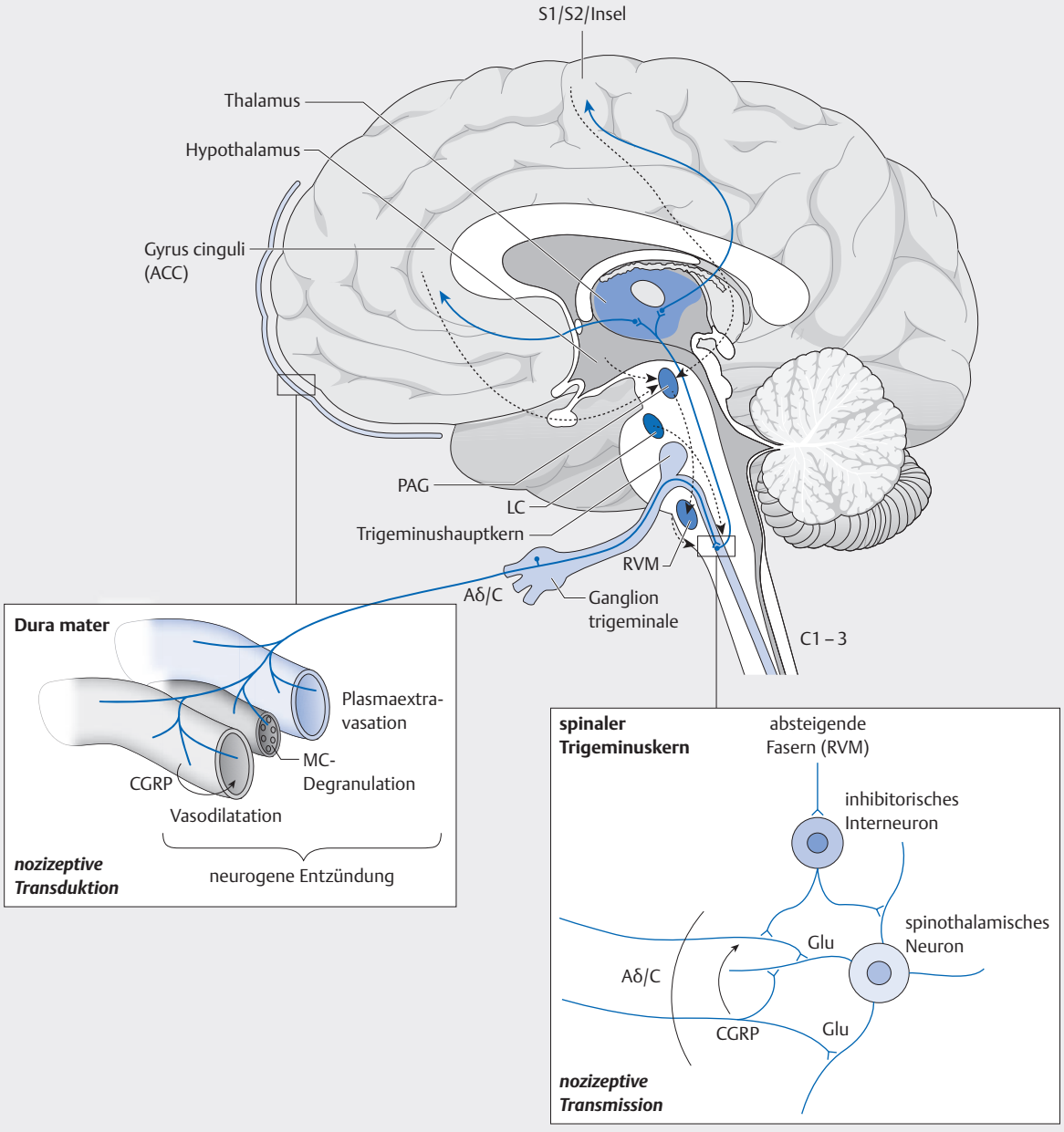
Die Ergebnisse haben Konsequenzen für die zukünftige Entwicklung von Ansätzen zur Migräneprophylaxe. Es gibt eine Vielzahl von Neurotransmittern und Neuropeptiden im Hypothalamus, die potenziell modifiziert werden könnten.

Es wird seit Langem darüber spekuliert, dass vaskuläre Veränderungen im Rahmen der Aura zu einer vermehrten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke führen und sekundär durch Übertritt von Entzündungsmediatoren und Reizung zentraler Nozizeptoren auf den Gefäßwänden der eigentliche Schmerz ausgelöst wird. Die dänische Arbeitsgruppe um Messoud Ashina in Kopenhagen untersuchte deshalb 19 Migränepatienten, die sich durchschnittlich innerhalb von 7,6 Stunden nach Attackenbeginn mit Auftreten einer visuellen Aura für eine dynamische kontrastmittelverstärkte MRT-Untersuchung vorstellten – ergänzt durch eine Kontrolluntersuchung an einem schmerzfreien Tag [8].

Es konnte eine Zunahme der Perfusion im Hirnstamm beidseits sowie im kontralateral zu den Aurasymptomen gelegenen visuellen Kortex und dem posterioren Marklager gezeigt werden, während keine Störung der Blut-Hirn-Schranke zu beobachten war. Damit stützen diese Daten eine PET-Studie aus der Arbeitsgruppe von Peter Goadsby. Diese ergab, dass sich ein Ergotamin-basierter Tracer nicht ans Hirnparenchym als Ausdruck einer gestörten Blut-Hirn-Schranke bei einer durch Nitroglyzerin ausgelösten Migräneattacke anlagerte [9]. Die Tatsache, dass die Blut-Hirn-Schranke während einer Migräneattacke nicht durchlässig wird, ist von Bedeutung für Patienten, die zur Migräneprophylaxe Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor erhalten. Diese Antikörper können die Blut-Hirn-Schranke nicht oder nur in minimalem Umfang überwinden.

Die Kollegen aus Leiden um Mark Kruit und Gisela Terwindt untersuchten interiktale Migränepatienten (n = 23 mit visueller Aura und n = 27 ohne Aura) verglichen mit 24 gesunden Kontrollen mittels einer Protonen-MR-Spektroskopie (^{1}H-MRS) sowie diffusionsgewichteten Sequenzen bei einer Feldstärke von 7 Tesla mit einer „Region of Interest" im primären und sekundären visuellen Kortex [10]. Möglicherweise der geringen Fallzahl geschuldet, sind die Ergebnisse schwer zu interpretieren. Während in zahlreichen Studien gerade für Migränepatienten mit Aura eine erhöhte Exzitabilität des visuellen Kortex gezeigt wurde, liegt der Glutamatspiegel bei Migränepatienten in dieser Region ohne Aura numerisch höher als bei denjenigen mit Aura, die wiederum numerisch leicht

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 1 Trigeminale Ganglien und Nervenbahnen.** Halbschematische Darstellung des trigeminovaskulären Systems als morphologische Basis der Kopfschmerzentstehung mit den wichtigsten subkortikalen und kortikalen Projektionen. Links sind vergrößert die peripheren Vorgänge in der Dura mater (nozizeptive Transduktion) und neurogene Entzündung mit arterieller Vasodilatation, venöser Plasmaextravasation und Degranulation von Mastzellen (MC) dargestellt. Die Erregung meningealer Aδ- und C-Fasern führt zur Freisetzung von Neuropeptiden wie dem CGRP, das die neurogene Vasodilatation verursacht. Die Erregung wird über das Ganglion trigeminale in den spinalen Trigeminuskern und die zervikalen Segmente C1–3 geleitet, wo die synaptische Übertragung auf sekundäre spinothalamische und andere Neurone stattfindet (nozizeptive Transmission); diese ist rechts vergrößert dargestellt. Der erregende Neurotransmitter ist dort Glutamat (Glu), CGRP fördert dabei wahrscheinlich die Neurotransmitterfreisetzung aus den präsynaptischen Endigungen der nozizeptiven Fasern (Aδ/C). Inhibitorische Interneurone, die von absteigenden Bahnen z. B. aus dem lateralen antinozizeptiven System des periaquäduktalen Grau (PAG) des Mittelhirns über die ventrale rostromediale Medulla (RVM) aktiviert werden, hemmen die nozizeptive Transmission wahrscheinlich prä- und postsynaptisch. Daneben tragen das mediale deszendierende System des Locus coeruleus (LC) und weitere antinozizeptive Bahnsysteme in ähnlicher Weise zur Hemmung bei. Die aufsteigende nozizeptive Information wird über laterale, posteriore and mediale Thalamuskerne an neokortikale Areale (somatosensorischer Kortex S1 und S2, insulärer Kortex) sowie an den anterioren zingulären Kortex (ACC) und an subkortikale Areale wie den Hypothalamus weitergegeben. Alle aktivierten kortikalen und subkortikalen Areale stehen in Verbindung zu den absteigenden antinozizeptiven Systemen (gepunktete Linien).
Quelle: Messlinger K, Neeb L. Neuroanatomie der Migräne, meningeale Nozizeption und Kopfschmerzentstehung. In: Gaul C, Diener H, Hrsg. Kopfschmerzen. 1. Auflage. Thieme; 2016. doi:10.1055/b-004-129985

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

erhöhte Werte im Vergleich zu den Kontrollen aufweisen, wobei diese beiden Vergleiche statistisch nicht signifikant sind. Lediglich gepoolt weisen die Migränepatienten als Gesamtgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine grenzwertige Signifikanz auf. Zudem wurde kein Marker erhoben, der eine Hyperexzitabilität bei den Studienteilnehmern tatsächlich belegt (wie z. B. visuell evozierte Potenziale). Es fällt somit schwer, über die interessante Beobachtung einer gesteigerten und im Wesentlichen intrazellulär-neuronal lokalisierten Glutamatkonzentration im visuellen Kortex hinaus relevante Schlüsse aus dieser Studie zu ziehen.

Antikörpertherapie

Mittlerweile befinden sich 3 humanisierte Antikörper gegen das Neuropeptid CGRP als Liganden selbst (Fremanezumab, Galcanezumab und Eptinezumab) sowie ein vollhumaner Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung. So umfangreich die Studien zu den klinischen Effekten bei Patienten mit Migräne mittlerweile sind, so überraschend wenig ist bislang zum eigentlichen Wirkort der Antikörper bekannt. Hier bringt eine tierexperimentelle Studie aus der Gruppe um Rami Burstein möglicherweise Licht ins pathophysiologische Dunkel [11]. Dazu wurde ein etabliertes Modell mit männlichen Ratten genutzt, bei dem eine „Cortical Spreading Depression“ experimentell ausgelöst wird, um primäre mechanosensitive meningeale Afferenzen des N. trigeminus zu stimulieren. Als Maß für die trigeminale Aktivierung wurden Einzelfaserableitungen aus dem trigeminalen Ganglion aufgezeichnet, die eine selektive Hemmung dünn myelinisierter Aδ-Fasern ergaben, während nichtmyelinisierte C-Fasern nicht relevant inhibiert wurden. Dies rundet bereits durch dieselbe Arbeitsgruppe erhobenen Studienergebnisse aus dem Vorjahr ab, die eine Hemmung von trigeminalen High-Threshold-Neuronen durch Fremanezumab bei zentralen Ableitung aus dem jenseits der Bluthirnschranke liegenden spinalen Trigeminuskern mit einem ähnlichen experimentellen Setting zeigten, während Wide-dynamic-Range-Fasern (WDR-Fasern) nicht beeinflusst wurden [12].

Zudem spekulieren die Autoren, dass das unterschiedliche Ansprechen auf CGRP-Antikörper in den bisherigen klinischen Studien durch eine individuelle Dominanz entweder der C-Faser- oder der Aδ-Faser-vermittelten Anteile an der Migränepathophysiologie darstellt und somit einen möglichen Ausblick auf eine individualisierte Therapie gibt. Unklar bleibt allerdings, inwieweit die Daten aus einem CSD-Modell in Ratten auf die Migräneattacke beim Menschen übertragbar sind.

ZUSAMMENFASSUNG

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

Die Blut-Hirn-Schranke bleibt während einer Migräneattacke intakt. Dies ist von besonderer Bedeutung für Patienten, die mit monoklonalen Antikörpern behandelt werden.

Das Ganglion trigeminale ist wahrscheinlich eine wichtige Zielstruktur für die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor.

Akutbehandlung der Migräne

Merke

Triptane stellen zusammen mit den nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) den Goldstandard in der Attackentherapie der Migräne dar.

In US-amerikanischen Notaufnahmen werden Neuroleptika/Dopamin-Antagonisten wesentlich häufiger eingesetzt als in Europa. In den USA sind NSAID zur i. v. Gabe und intravenöse Azetylsalizylsäure nicht verfügbar.

Opioide

Friedmann und Kollegen haben im Rahmen einer doppelblinden Notaufnahmestudie die Wirksamkeit des intravenös applizierten Opioidanalgetikums **Hydromorphon** [1 mg] im Vergleich zum ebenfalls i. v. verabreichten Neuroleptikum **Prochlorperazin** [10 mg] (+ Diphenhydramin [25 mg]) verglichen. Für diesen aktiven Komparator existieren Daten aus placebokontrollierten Studien.

Diphenhydramin wird als Komedikation eingesetzt, um eine Akathisie zu vermeiden, und greift in den Histamin-, Acetylcholin- und Serotoninstoffwechsel ein. Bezüglich der anhaltenden Kopfschmerzbesserung innerhalb von 2 Stunden und anhaltend für 48 Stunden zeigte sich Hydromorphon deutlich unterlegen, und die Studie wurde nach Einschluss von 127 Patienten vorzeitig beendet (60 versus 31 %, NNT = 4).

Die Wirksamkeit von Opioiden bei akuten Kopfschmerzen ist nicht vergleichend zu Triptanen untersucht, eine ganze Reihe von Studien zeigt eine Zunahme der bei der Migräne ohnehin häufig bestehenden Übelkeit als opioidtypische Nebenwirkung. Die Rate von Wiederkehrkopfschmerzen ist unter Opioiden höher als unter anderen Substanzen. Opioide haben das Risiko der Toleranzentwicklung und ein hohes Suchtpotenzial. Darüber hinaus ist das Risiko eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch beim Einsatz von Opioiden höher als beim Einsatz von Nichtopioidanalgetika. Letztlich bestätigt sich hierdurch die in Deutschland bestehende Zurückhaltung der Opioidtherapie bei der Behandlung von Migräneattacken [13].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

FALLBEISPIEL

Eine 45-jährige Patientin kommt in die Kopfschmerzsprechstunde. Sie leidet seit der Pubertät unter einer Migräne mit 3–4 schweren Migräneattacken im Monat. Sie hat eine arterielle Hypertonie, die gut eingestellt ist, raucht 10 Zigaretten am Tag und ist übergewichtig. Der Hausarzt weigert sich, Triptan zu verschreiben, da ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Komplikationen bestünde. Aspirin, Ibuprofen und Paracetamol sind nicht wirksam.

Das Risikoprofil der Patientin stellt keine Kontraindikation für den Einsatz eines Triptans dar. Die Patientin erklärt, dass sie an einem Entwöhnungsprogramm für Raucher teilnehmen will. Sie bekommt ein orales Triptan verschrieben, das gut wirkt und gut vertragen wird.

Unerwünschte Wirkungen

Regelmäßig berichten Patienten über Nebenwirkungen der Akuttherapeutika (NSAID und Triptane). Zur Quantifizierung führte eine in Kanada initiierte Arbeit eine Netzwerk-Metaanalyse mit Bayes'schem Wahrscheinlichkeitsmodell durch und analysierte 141 Studien mit insgesamt 15 oralen Behandlungsregimes. Die primären Endpunkte waren unerwünschte Ereignisse (UE), behandlungsbedingte und schwerwiegende UE (SUE). Im Vergleich zu Placebo zeigte sich sowohl für Sumatriptan (+ Naproxen), Eletriptan, Rizatriptan als auch für Zolmitriptan eine erhöhte Rate der UEs und der behandlungsbedingten UEs.

Interessanterweise zeigte sich für die „Nichttriptane" nur bei Paracetamol ein signifikant erhöhtes Risiko. Für keine Substanz konnte ein erhöhtes Risiko für SUEs gefunden werden. Bezüglich der Sekundärparameter (Müdigkeit, Schwindel, Brustschmerzen, Schläfrigkeit und Übelkeit, aber nicht für Erbrechen) wurde für alle Triptane außer für Almotriptan und Frovatriptan ein erhöhtes Risiko gefunden. Die Einnahme von Almotriptan war allerdings mit dem Risiko zu erbrechen assoziiert [14].

Merke

Letztlich bestätigt diese große Arbeit den klinischen Eindruck, dass Triptane zwar Nebenwirkungen haben, diese aber meist mild und unproblematisch sind.

Dazu passen auch Daten über SUEs der in Deutschland verfügbaren OTC-Triptane. Auch hier werden sehr wenige schwerwiegende vaskuläre Ereignisse pro Jahr gemeldet.

Eine weitere neue Netzwerk-Metaanalyse zur Behandlung mit NSAIDs und Triptanen fand Signale, dass, in Bezug auf die Schmerzlinderung, Eletriptan und Rizatriptan den anderen Substanzen (Sumatriptan, Zolmitriptan, Almotriptan, Ibuprofen und Aspirin) überlegen seien. Bezüglich der Übelkeit nach 2 Stunde sei Rizatriptan besser in der Wirksamkeit als Sumatriptan, die anderen Substanzen waren diesbezüglich dem Placebo nicht deutlich überlegen [15].

Die Interpretation dieser Metaanalysen muss mit Vorsicht erfolgen. Da verschiedene Patienten unterschiedlich auf die verschiedene Triptane reagieren, kann man z. B. hieraus nicht ableiten, dass die Patienten grundsätzlich alle mit z. B. Eletriptan oder Rizatriptan behandelt werden sollten.

TIPP

Vielmehr hat es sich in der Praxis bewährt, den Patienten Testdosen, z. B. anfangs zwei verschiedene Triptane, zu verschreiben, um das individuell beste Triptan in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit zu finden.

Periphere Neurostimulation

Ganz neue Wege geht eine prospektive, doppelblinde, randomisierte, scheinkontrollierte Crossover-Studie zur peripheren Neurostimulation, in der eine 20-minütige Intervention mittels Oberflächenelektroden am Oberarm kurz nach Beginn der Migräneattacke getestet wurde. 71 Patienten wurden in der Studie behandelt. Bezüglich der Schmerzreduktion war die aktive Stimulation der Placebo-/Scheinstimulation überlegen. Bei Stimulationsbeginn bei mindestens mäßigem Schmerz profitierten 58 % (25/43) der Teilnehmer, während nur 24 % von Placebostimulation profitierten (p = 0,02). Analog zu den Erfahrungen in der Pharmakotherapie brachte die frühere Anwendung bessere Ergebnisse im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn. Bei allen geltenden Einschränkungen bezüglich Neuromodulationsstudien ist dies ein erstaunliches Ergebnis. Die Autoren postulieren als Wirkmechanismus eine Aktivierung absteigender Hemmsysteme. Weitere Studien und der klinische Einsatz werden zeigen, ob und für welche Patienten dieses nebenwirkungsarme Verfahren in Frage kommt [16].

Applikationsform der Triptantherapie

Grundsätzliche Neuentwicklungen zur Triptantherapie existieren nicht, einige Studien beschäftigen sich aber mit neuen Applikationsformen.

Eine dieser Arbeiten untersuchte in einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-IIb/III-Studie die Sicherheit und Wirksamkeit eines neuen dermalen Zolmitriptan-Applikationssystems (ADAM-System = adhesive dermally-applied Microarray) [17] mit verschiedenen Dosierungen. Bezüglich der Schmerzfreiheit nach 2 Stunden zeigten sich 3,8 mg Zolmitriptan via ADAM signifikant wirksamer als Placebo (41,5 vs. 14,2 %, p = 0,0001). Auch für Photophobie, Phonophobie und Übelkeit zeigte sich eine gute Wirksamkeit. Grundsätzlich war das via ADAM applizierte Zolmitriptan gut verträglich.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

In einer offenen Studie mit multiplen Anwendungen wurde eine neue Formulierung für nasales Sumatriptan getestet [18]. Sogenanntes DFN-02 besteht aus 10 mg Sumatriptan plus DDM, einer die Permeation verbessernden Substanz. Die resultierende Pharmakokinetik soll mit der von s. c. Sumatriptan vergleichbar sein. Bei 2211 Migräneattacken wurden 3292 Dosen appliziert. Die Autoren berichten mit anderen Triptanen vergleichbare Nebenwirkungsraten. Alle fünf berichteten, SAEs (serious adverse Events) seien nicht im Zusammenhang mit der Medikation zu sehen gewesen. Immerhin 22,5% der Patienten brachen allerdings die Studie verfrüht ab. Wirksamkeitsdaten liefert diese Publikation nicht.

Eine weitere neue und innovative nasale Applikationsform für Sumatriptan ist ONZETRA Xsail™, welches mittels Ausatemluft Sumatriptan als Pulver in den hinteren oberen Nasenabschnitt zerstäubt. Daten aus der COMPASS-Studie und einer sekundär/retrospektiven Analyse [19] dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Doppel-Dummy-Crossover-Studie, in der 100 mg orales Sumatriptan gegen eine neue nasale Applikationsform geprüft wurde, sind positiv bezüglich des primären Endpunktes (Summe der Schmerzintensitätsdifferenzen innerhalb der ersten 30 Minuten [SPID-30]) für sowohl milde als auch für moderate bis schwere Attacken. Für die ersten 1,5 Stunden war das Pulver der Tablette in Bezug auf die „totale Migränefreiheit“ überlegen. Ab der zweiten Stunde ergaben sich aber keine Unterschiede mehr. Entgegen theoretischer Überlegungen zeigten sich systemische Nebenwirkungen für das Pulver nicht signifikant seltener.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Schwäche all dieser Studien ist der gewählte/teils fehlende aktive Komparator. Im klinischen Alltag werden die neuen Applikationsformen wohl viel eher in Konkurrenz zu den bisherigen Nasensprays (Sumatriptan und Zolmitriptan) stehen. Ein Vergleich mit diesen wäre sinnvoll, um den möglichen Nutzen besser bewerten zu können.

Die neuen Applikationsformen der Triptane sind derzeit in Deutschland nicht zugelassen und stehen daher auch nicht zur Therapie zur Verfügung.

Dosierung der Triptantherapie

Merke

Injektionen von Sumatriptan 6 mg s. c. stellen bei Patienten mit rasch beginnenden und schweren Migräneattacken insbesondere bei ausgeprägter Übelkeit oder Erbrechen den Goldstandard der Behandlung dar, allerdings treten bei dieser Formulierung auch häufiger unerwünschte Nebenwirkungen des Sumatriptans auf als bei oralen Formulierungen, da rasch maximale Wirkspiegel erreicht werden.

Eine Studie untersuchte nun an einer kleinen Gruppe (n = 20) im Crossover-Design kontrolliert die Wirkung von 6 im Vergleich zu 3 mg Sumatriptan s. c. [20]. In der Wirksamkeit unterschieden sich beide Dosierungen nicht signifikant, mit der niedrigeren Triptandosis kam es aber zu weniger triptantypischen Nebenwirkungen wie z. B. thorakalem Druckgefühl. Möglicherweis stellt die niedrigere Dosis künftig eine Behandlungsoption für Patienten mit triptantypischen Nebenwirkungen dar.

Neue Substanzklassen

Möglicherweise wird die Akuttherapie zukünftig um eine neue Substanzklasse erweitert. Laut der Herstellerfirma ist die zweite Phase-III-Studie (SPARTAN) für den ersten 5HT1F-Rezeptoragonisten **Lasmiditan** positiv. Bislang sind die Daten noch nicht publiziert, es ist aber anzunehmen, dass neben den Triptanen zukünftig eine weitere Substanzklasse der Akuttherapeutika zur Verfügung stehen wird. Diese könnte dann wahrscheinlich bei Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil zum Einsatz kommen. Derzeit ist nicht bekannt, ob in der EU ein Zulassungsantrag für Lasmiditan gestellt wird. Lasmiditan würde vor allem nur bei Patienten eingesetzt, die Kontraindikationen für Triptane wie schwerwiegende vaskuläre Erkrankungen haben.

ZUSAMMENFASSUNG

Opioide sollten nicht zur Behandlung akuter Migräneattacken eingesetzt werden.

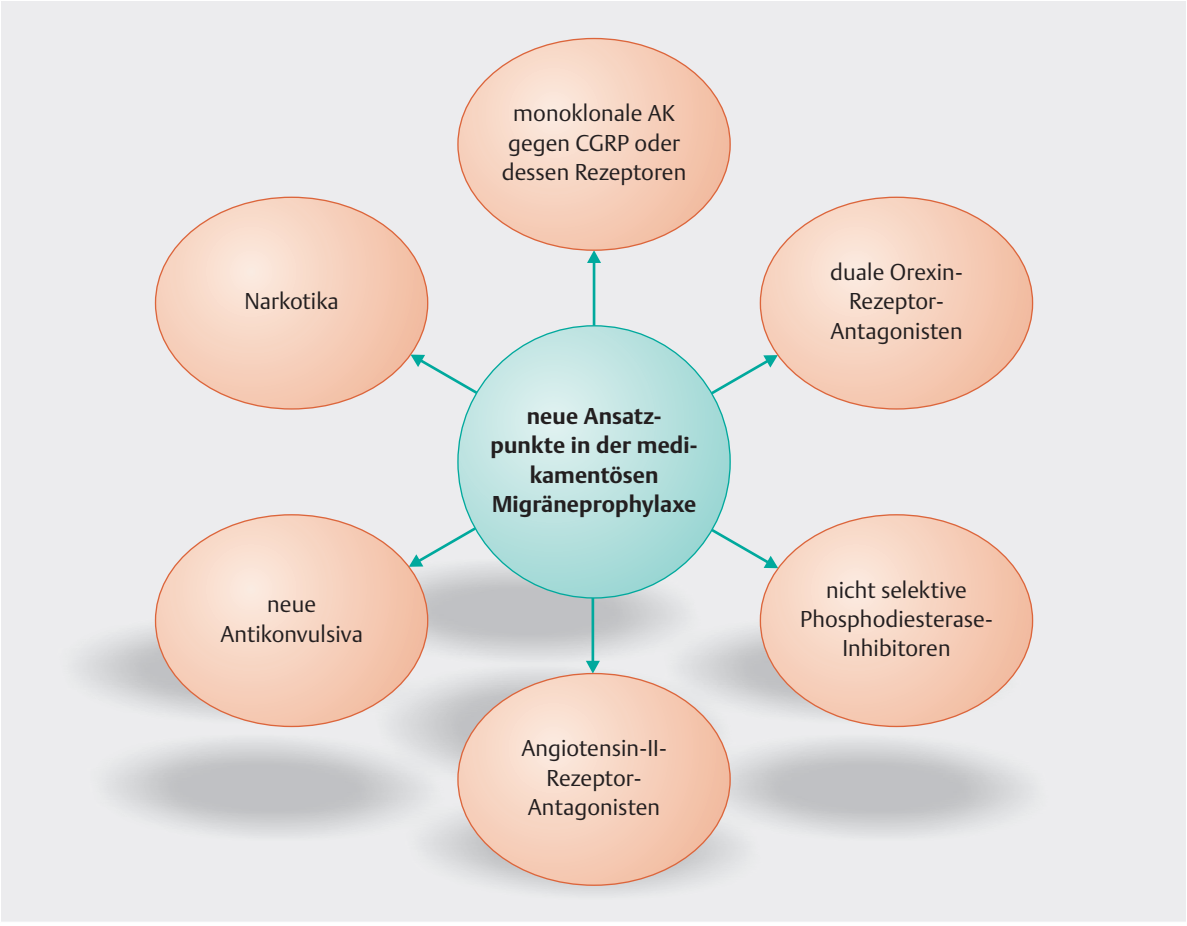
Triptane gehen bei der Behandlung von Migräneattacken nicht mit einem erhöhten Risiko schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen einher. Die neuen Applikationsformen der Triptane (transdermal, nasal) sind in Deutschland noch nicht verfügbar.

Lasmiditan kann bei Patienten eingesetzt werden, die vaskuläre Kontraindikationen für den Einsatz von Triptanen haben.

Prophylaxe der episodischen Migräne

Etwa 30% alle Migränepatienten haben sehr häufige und schwere Migräneattacken, sodass eine prophylaktische Behandlung notwendig wird. Diese erfolgt nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) mit Betablockern, Antikonvulsiva wie Topiramat oder Valproinsäure, Flunarizin oder Amitriptylin [21]. Leider ist die Adhärenz und Persistenz mit der medikamentösen Prophylaxe nicht sehr gut, was zum einen an der begrenzten Wirksamkeit und zum anderen an der Vielzahl von unerwünschten Arzneimittelwirkungen liegt. Deswegen war es eine dringende Notwendigkeit, eine spezifische Migräneprophylaxe zu entwickeln, die bei zumindest identischer Wirksamkeit wie bei den klassischen

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 2 Mögliche neue Ansatzpunkte einer prophylaktischen Therapie der Migräne.** Zahlreiche neue Medikamente wurden in der Migräneprophylaxe untersucht. Derzeit liegen nur zu Antikörpern gegen CGRP bzw. dessen Rezeptor sowie zu Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vielversprechenden Studiendaten vor. Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten können bereits „off-Label" eingesetzt werden, wenn die übliche medikamentöse Migräneprophylaxe nicht ausreichend wirksam ist bzw. aufgrund von Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen nicht eingenommen werden kann. Antikörper gegen CGRP bzw. dessen Rezeptor werden derzeit in großen Phase-III-Studien untersucht. CGRP: Calcitonin Gene-related Peptide; AK: Antikörper
Quelle: Holle D, Diener H. Neue medikamentöse und neuromodulatorische Therapieansätze zur Behandlung der Migräne. Aktuel Neurol 2015; 42: 315–322

Substanzen weniger Nebenwirkungen hat und bei der die Compliance und Adhärenz gewährleistet werden kann. Aus diesem Grund wurden monoklonale Antikörper gegen Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) oder den CGRP-Rezeptor entwickelt. Diese haben in der Zwischenzeit Phase-II- und Phase-III-Studien bei episodischer und chronischer Migräne durchlaufen, von denen einige im Folgenden dargestellt werden (▶ **Abb. 2**).

Erenumab

Eine Studie von Goadsby et al. untersuchte Erenumab, einen monoklonalen Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor zur Prophylaxe der episodischen Migräne [22]. Es handelte sich um eine randomisierte placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der die Patienten innerhalb von 6 Monaten einmal pro Monat entweder Erenumab 70 mg oder 140 mg oder Placebo subkutan injiziert bekamen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Migränehäufigkeit zwischen der Baseline und den Monaten 4–6 gemessen mit der mittleren Zahl der Migränetage pro Monat. Sekundäre Endpunkte waren

- die 50 %-Responder-Rate,
- die Zahl der Tage mit Einnahme von Akutmedikation und
- die Änderung der Lebensqualität gemessen mit dem Migraine Physical Function Impact Diary.

In die Studie wurden insgesamt 955 Patienten eingeschlossen. 319 erhielten Placebo, 317 die niedrige und 319 die hohe Dosis von Erenumab. Das mittlere Alter der Patienten betrug 41 Jahre, und 85 % waren Frauen. 60 % benutzten zur Behandlung der Migräneattacken Triptane

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

und 78 % Schmerzmittel. 40 % hatten Erfahrung mit anderen Medikamenten zur Migräneprophylaxe. 40 % gaben an, dass frühere Migräneprophylaxen entweder nicht wirksam waren oder inakzeptable Nebenwirkungen hatten. In der Baseline-Phase hatten die Patienten im Mittel 8,2 Migränetage pro Monat und 9,3 Kopfschmerztage. Sie nahmen im Mittel an 3,4 Tagen pro Monat Triptane ein.

Die Reduktion der Migränetage pro Monat betrug 3,2 Tage in der 70-mg-Erenumab-Gruppe und 3,7 Tage in der 140-mg-Erenumab-Gruppe verglichen mit 1,8 Tagen in der Placebogruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die 50 %-Responder-Rate für Migränetage pro Monat betrug 43,3 % für die niedrige Dosis und 50 % für die hohe Dosis von Erenumab verglichen mit 26,6 % in der Placebogruppe. Auch dieser Unterschied war signifikant. Signifikante Unterschiede zeigten sich auch für die Einnahme spezifischer Migränemittel, die um 1,1 Tage in der Niedrigdosisgruppe und 1,6 Tage in der Hochdosisgruppe abnahm verglichen mit 0,2 Tagen in der Placebogruppe. Die Scores auf der Skala, die die körperliche Beeinträchtigung maß, verbesserten sich um 4,2 und 4,8 Punkte in den Erenumab-Gruppen verglichen mit 2,4 Punkten in der Placebogruppe. Auch dieser Unterschied war signifikant. Die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen war zwischen Erenumab und Placebo nicht unterschiedlich.

Zusammengefasst zeigte die Studie von Goadsby et al. [22] Folgendes:

- Die große Phase-III-Studie zeigt eindeutig die Wirksamkeit von Erenumab in der Prophylaxe der episodischen Migräne. In indirekten Vergleichen sind die Therapieeffekte mit denen der klassischen Migräneprophylaktika vergleichbar.
- Der wesentliche Unterschied ist die geringe Zahl von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und, dadurch bedingt, die extrem geringe Zahl von Patienten, die die Therapie wegen Nebenwirkungen abbricht.
- Ein weiterer Vorteil ist, dass die Wirksamkeit offenbar bereits innerhalb von 1–4 Wochen einsetzt, sodass früh entschieden werden kann, ob die Therapie fortgeführt oder abgebrochen wird.
- Die Zulassung von Erenumab in der EU ist erfolgt, und mit der Markteinführung wird im Oktober 2018 gerechnet.

Die Langzeitergebnisse einer Migräneprophylaxe mit Erenumab wurden nach Ende der Phase-II-Studie erhoben [23]. Die Patienten wurden ursprünglich in eine 12-wöchige doppelblinde placebokontrollierte Studie eingeschlossen, in der sie entweder mit 10 mg, 21 mg oder 70 mg Erenumab verglichen mit Placebo behandelt wurden [24]. Erenumab wurde alle 4 Wochen subkutan appliziert. Nach dem Ende der doppelblinden Phase wurden die Patienten in eine offene Extensionsphase überführt, in der sie 50 mg Erenumab alle 4 Wochen erhielten. In einer präspezifierten Interimsanalyse wurden alle Patienten ausgewertet, die über ein Jahr behandelt worden waren. Die Änderung der Migränetage pro Monat sowie eine Reduktion der Migränehäufigkeit von über 50, über 75 und über 100 % wurden erfasst.

An der Studie nahmen ursprünglich 472 Patienten in einem mittleren Alter von 41 Jahren teil. 80 % der Teilnehmer waren Frauen. Bei Eintritt in die Studie hatten die Patienten im Mittel 9 Migränetage pro Monat. An der Langzeitstudie nahmen 383 Patienten teil, die über einen medialen Zeitraum von 575 Tagen behandelt wurden. Die mittlere Zahl der Migränetage betrug 8,8 Tage pro Monat bei Eintritt in die Studie, 6,3 Tage am Ende der doppelblinden Phase und 3,7 Tage nach 64 Wochen. Nach 64 Wochen betrugen die Responderraten:

- Responderrate > 50 %: 65 % der Probanden,
- Responderrate > 75 %: 42 % der Probanden,
- migränefrei waren 26 % der Patienten.

Bei allen Lebensqualitätsinstrumenten kam es zu einer signifikanten Reduktion der Migränetage in der doppelblinden Behandlungsphase, die bis zur Woche 64 anhielt. Es traten keine unerwarteten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf, und es gab keine Sicherheitsprobleme. Zwei vaskuläre Ereignisse, nämlich ein vaskulärer Todesfall und ein Myokardinfarkt, waren nicht mit der Studienmedikation assoziiert.

Merke

Diese Langzeitstudie ergibt keine Hinweise auf einen Wirkungsverlust von Erenumab bei einer Anwendung über 1 Jahr und nur eine geringe Zahl von UAEs.

Fremanezumab

Fremanezumab wurde in zwei Phase-II-Studien bei Patienten mit episodischer Migräne untersucht [25, 26]. In einer präspezifizierten Analyse wurden in beiden Studien die Patienten analysiert, die neben der Behandlung mit Fremanezumab eine andere Migräneprophylaxe erhielten. Für diese Auswertung standen Daten von 133 Patienten zur Verfügung, von denen 67 mit Fremanezumab und 66 mit Placebo behandelt wurden.

Die Reduktion der Migränetage über 3 Monate betrug 12,4 Tage für Fremanezumab und 7,4 Tage für Placebo. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Eine signifikante Reduktion ergab sich auch für Kopfschmerztage mit mittelschwerer und schwerer Kopfschmerzintensität und die Tage, an denen eine Akutmedikation für Kopfschmerzen notwendig war. Bezüglich der Nebenwirkungen ergaben sich keine Unterschiede. Diese Post-hoc-Analyse legt nahe, dass Fremanezumab auch dann wirksam ist, wenn es zusätzlich zu einer bestehenden Migräneprophylaxe gegeben wird.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Fremanezumab wurde auch in einer in einer doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie untersucht, die an 123 Kopfschmerzzentren in 9 Ländern durchgeführt wurde [27]. Nach einer 28-tägigen Pretreatment-Periode erfolgte die Behandlung über 12 Wochen mit einer subkutanen Gabe von Fremanezumab. Einschlusskriterien waren Alter zwischen 18–70 Jahren und eine episodische Migräne mit 6–14 Kopfschmerztagen pro Monat. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die in der Vergangenheit auf zwei Klassen einer migränepräventiven Therapie entweder nicht angesprochen hatten oder diese nicht vertragen hatten oder bei denen die entsprechende Medikamentenklasse kontraindiziert war.

Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert. 290 Patienten erhielten 225 mg Fremanezumab alle 4 Wochen, 291 Patienten erhielten eine einmalige Dosis von 675 mg Fremanezumab, und 294 Patienten erhielten Placebo. Der primäre Endpunkt war die mittlere Änderung der Migränetage pro Monat über die 12-wöchige Behandlungsphase. Die Patienten waren im Mittel 42 Jahre alt, und 85 % waren Frauen. Die Migräne bestand im Mittel seit 20 Jahren. In der Baseline hatten die Patienten im Mittel 9 Migränetage, und an 7,7 Tagen nahmen die Patienten Medikamente zur Behandlung der Migräneattacke ein. An 6–7 Tagen erfolgte die Einnahme einer spezifischen Migränemedikation.

In der Therapiegruppe, die einmal monatlich Fremanezumab erhielt, kam es zu einer Abnahme von 3,7 Migränetagen verglichen mit 2,2 Migränetagen unter Placebo. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von < 0,001 signifikant. Bei der einmaligen Dosis von Fremanezumab kam es zu einer Abnahme der Migränetage pro Monat von 3,4 Tagen. Auch hier war der Unterschied zu Placebo (Abnahme um 2,2 Tage) signifikant. Die Responderrate, d. h. eine mindestens 50 %ige Reduktion der Migränetage pro Monat, betrug

- 47,7 % in der Fremanezumab-Gruppe, die 3 × injiziert wurde,
- 44,4 % bei den Patienten, die nur 1 × mit Fremanezumab behandelt wurden,
- 27,9 % in der Placebogruppe.

Dieser Unterschied war signifikant. Signifikante Unterschiede zugunsten von Fremanezumab ergaben sich auch für alle sekundären Endpunkte wie beispielsweise die Einnahmetage von Medikamenten zur Behandlung von Kopfschmerzen sowie die Beeinträchtigung der Migräne gemessen mit dem MIDAS-Score. Bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen. Am häufigsten wurden Schmerzen an der Injektionsstelle und Infektionen der oberen Atemwege beklagt. Die Therapie wurde von jeweils 5 Patienten in jeder Therapiegruppe wegen Nebenwirkungen abgebrochen.

Zusammengefasst belegt diese große Phase-III-Studie, dass Fremanezumab bei der präventiven Behandlung der episodischen Migräne gut wirksam ist und ein Nebenwirkungsprofil hat, welches mit Placebo vergleichbar ist. Die absolute Reduktion der Migränetage gegenüber Placebo ist gering, die Reduktion der Migränetage verglichen mit der Baseline-Phase mit 3,7 und 3,4 Tagen klinisch relevant.

Die Besonderheit der vorliegenden Studie ist, dass Patienten eingeschlossen wurden, die auf 2 Klassen etablierter Migräneprophylaxe entweder nicht ansprachen oder bei denen diese Therapie nicht vertragen wurde. In indirekten Vergleichen ist die Wirksamkeit von Fremanezumab mit derjenigen anderer bestehender Migräneprophylaktika vergleichbar. Ein wesentlicher Unterschied zu der gängigen derzeitigen medikamentösen Therapie ist die gute Verträglichkeit, was sich in der sehr geringen Anzahl von Patienten ausdrückt, die die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen hat. Fremanezumab ist zur Zulassung für die episodische Migräne in Europa eingereicht, der Zeitpunkt der Zulassung ist jedoch noch nicht abzusehen.

Galcanezumab

Die EVOLVE-Studien (Evaluation of LY2951742 in the prevention of episodic migraine) waren doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien [28, 29]. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 6 Monaten 1 × monatlich eine subkutane Injektion von Galcanezumab 120 mg, 240 mg oder Placebo. Eingeschlossen wurden Patienten mit 4–14 Migränetagen pro Monat. Der primäre Endpunkt der Studien war die mittlere Reduktion der Migränetage während der Studiendauer verglichen mit der Baseline. Außerdem wurden die 50 %-, 75 %- und 100 %-Responder-Raten berechnet, und die Migränetage mit Einnahme von Akutmedikation sowie die Lebensqualität und die Einschränkung im Alltag durch die Migräne erhoben. Eine vorbestehende medikamentöse Migräneprophylaxe musste vor Studieneinschluss beendet werden.

In die EVOLVE-1-Studie wurden 1671 Patienten aufgenommen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 40,7 Jahre, und 84 % waren Frauen. In der Baseline-Periode betrug die mittlere Häufigkeit der Migränetage pro Monat 9,1. Beide Dosierungen von Galcanezumab waren signifikant besser wirksam als Placebo. Die Reduktion der Migränetage betrug im Mittel 4,7 Tage (120 mg) und 4,6 Tage (240 mg) für Galcanezumab verglichen mit Placebo mit 2,8 Tagen (p < 0,001). Die Studie zeigte auch signifikante Unterschiede für alle sekundären Endpunkte zugunsten von Galcanezumab.

In die EVOLVE-2-Studie wurden 915 Patienten aufgenommen und ebenfalls mit 120 mg (n = 231) oder 240 mg (n = 223) Galcanezumab 1× monatlich behandelt. 461 Pa-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

tienten erhielten Placebo. Die Patienten waren im Mittel 41,9 Jahre alt und 85,4 % waren weiblich. In der Baseline-Periode betrug die mittlere Häufigkeit der Migränetage 9,1 pro Monat. Die Reduktion der Migränetage betrug im Mittel 4,3 Tage (120 mg) und 4,2 Tage (240 mg) für Galcanezumab verglichen mit Placebo mit 2,3 Tagen ($p < 0,01$).

Auch in dieser Studie zeigte sich eine Überlegenheit von Galcanezumab gegenüber Placebo für die sekundären Zielparameter.

Die Responderraten betrugen in den beiden Studien:
- 50 %-Responder-Raten:
  - 62,3 % (EVOLVE 1) und 59,3 % (EVOLVE 2) für die 120-mg-Dosis Galcanezumab,
  - 60,9 % (EVOLVE 1) und 56,5 % (EVOLVE 2) für die 240-mg-Dosis Galcanezumab,
  - 38,6 % (EVOLVE 1) und 36 % (EVOLVE 2) für Placebo.
- 100 %-Responder-Raten:
  - 15,6 % (EVOLVE 1) und 11,5 % (EVOLVE 2) für die 120-mg-Dosis Galcanezumab,
  - 14,6 % (EVOLVE 1) und 13,8 % (EVOLVE 2) für die 240-mg-Dosis Galcanezumab,
  - 6,2 % (EVOLVE 1) und 5,7 % (EVOLVE 1) für Placebo.

Die Therapie mit Galcanezumab wurde sehr gut vertragen. Außer Reaktionen an der Injektionsstelle (3,4 und 5,5 % vs. 0,9 %) zeigten sich keine Unterschiede in den unerwünschten Arzneimittelwirkungen zwischen Verum und Placebo. Nur wenige Patienten brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab. Die Häufigkeiten waren 1,7 % und 2,3 % für Placebo, 2,2 % und 4,2 % für die 120-mg-Dosis und 4,0 % und 3,3 % für die 240-mg-Dosis von Galcanezumab.

Die beiden EVOLVE-Studien zeigen **zusammengefasst** eine gute Wirksamkeit des CGRP-Antikörpers Galcanezumab in der Prophylaxe der episodischen Migräne. Die Ergebnisse sind in den beiden Studien fast identisch.

Merke

In indirekten Vergleichen mit Daten aus Metaanalysen für die verfügbaren Migräneprophylaktika Betablocker, Topiramat oder Amitriptylin besteht wahrscheinlich keine Überlegenheit. Der eindeutige Vorteil des CGRP-Antikörpers Galcanezumab ist seine gute Verträglichkeit.

Weniger als 5 % der Patienten brachen die Prophylaxe wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab. Die Abbruchrate ist bei den bisherigen Migräneprophylaktika viel höher. Die subkutane Injektion von Galcanezumab garantiert darüber hinaus die Compliance. Die Wirksamkeit von Galcanezumab kann bereits nach 4 Wochen beurteilt werden, da zu diesem Zeitpunkt bereits signifikante Unterschiede zwischen Verum und Placebo gefunden wurden. Wie viele Injektionen angewendet werden müssen, um über eine Wirksamkeit oder Unwirksamkeit zu entscheiden, ist bisher nicht bekannt.

Merke

Bei allen neuen Medikamenten ist es wünschenswert und notwendig, dass jenseits der meist kurzen doppelblinden Behandlungsphase eine Langzeittherapie erfolgt, um zu sehen, ob die Therapieeffekte anhalten und ob es auf längere Sicht Probleme mit der Verträglichkeit oder Sicherheit gibt.

Die Reduktion der Migräneattacken, Migränetage pro Monat wurde im Beobachtungszeitraum geringer. Die Lebensqualität verbesserte sich anhaltend, und besonders wichtig war, dass nur wenige unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet wurden. Da die Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor subkutan appliziert werden, sind auch Adhärenz und Compliance besser zu gewährleisten. Es bleibt jetzt abzuwarten, ob die anderen CGRP-Antikörper ähnliche Langzeitergebnisse publizieren können.

ZUSAMMENFASSUNG

Die monoklonalen Antikörper gegen die CGRP Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab sowie der Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor Erenumab sind alle in der Prophylaxe der episodischen Migräne wirksam. Sie haben eine sehr gute Verträglichkeit. Erenumab wurde in der EU zugelassen.

Prophylaxe der chronischen Migräne

Merke

Patienten mit chronischer Migräne benötigen grundsätzlich eine medikamentöse oder nichtmedikamentöse Migräneprophylaxe.

DEFINITION

Chronische Migräne

Chronische Migräne ist nach den Kriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft definiert als eine Migräne mit mehr als 15 Kopfschmerztagen im Monat, von denen mindestens 8 die Kriterien einer Migräneattacke erfüllen.

Compliance

Leider sind Persistenz und Adhärenz mit der medikamentösen Migräneprophylaxe nicht sehr gut.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Eine amerikanische Arbeitsgruppe hat jetzt Versicherungsdaten von Patienten mit chronischer Migräne analysiert, um die Persistenz der Einnahme der medikamentösen Migräneprophylaxe zu untersuchen [30]. Zu diesem Zweck wurden die Versicherungsdaten von 121,5 Mio. in den Vereinigten Staaten versicherten Menschen in den Jahren 2007 bis 2012 analysiert. In dieser Population fanden sich 74 870 Patienten im Alter von über 18 Jahren mit einer chronischen Migräne. Im Zeitraum zwischen 2008 und 2012 erfolgte bei 36 949 dieser Patienten eine medikamentöse Migräneprophylaxe. Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, wenn sie während des Beobachtungszeitraums die Krankenversicherung wechselten oder wenn Begleiterkrankungen keine Zuordnung des entsprechenden Medikamentes zu der Diagnose der Migräne oder einer anderen Diagnose ermöglichte. Auf diese Weise konnten die Daten von 8707 Patienten analysiert werden.

Erfasst wurde die Persistenz der Medikamenteneinnahme über 6 und 12 Monate. Die Patienten waren im Schnitt 40 Jahre alt, und 83 % waren Frauen. Analysiert wurde die Einnahme von Antidepressiva, sowohl trizyklische Antidepressiva wie Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Betablocker als auch Antikonvulsiva wie Valproinsäure, Topiramat und Gabapentin. Eine regelmäßige Einnahme des ersten verschriebenen Medikamentes zur Migräneprophylaxe erfolgte bei 25 % der Patienten nach 6 Monaten und 14 % nach 12 Monaten. Die meisten Patienten brachen die Behandlung innerhalb der ersten 30 Tage ab, und etwa die Hälfte hatte die Behandlung bereits nach 60 Tagen abgebrochen.

Verglichen mit Topiramat brachen deutlich mehr Patienten die Behandlung ab, wenn sie mit Amitriptylin, Gabapentin oder Nortriptylin behandelt wurden. Von den Patienten, die die initiale Therapie abbrachen, wechselten 23 % die Medikation und versuchten ein anderes Migräneprophylaktikum. In dieser Gruppe betrug die Persistenz nach einem Jahr nur noch 10–13 %.

Merke

Diese sehr große auf Versicherungsdaten beruhende Studie aus den Vereinigten Staaten belegt, dass die meisten Patienten mit chronischer Migräne die medikamentöse Migräneprophylaxe abbrechen.

Ob dies aufgrund der Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit erfolgt, kann anhand von Verschreibungsdaten allerdings nicht analysiert werden. Die praktische Konsequenz aus der Studie ist, dass Patienten mit chronischer Migräne regelmäßig nachuntersucht werden müssen, um herauszubekommen, warum eine medikamentösen Migräneprophylaxe abgebrochen wurde, und welche weiteren therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung stehen.

Medikamentöse Prophylaxe

Zur Prophylaxe der chronischen Migräne lagen bisher nur positive Studien für **Topiramat** und **Onabotulinumtoxin A** vor. Die neuen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor werden jetzt auch in der Migräneprophylaxe bei chronischer Migräne untersucht.

Erenumab

Erenumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an den CGRP-Rezeptor bindet. Erenumab wurde in einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten multizentrischen Studie an Patienten mit chronischer Migräne in den Vereinigten Staaten und Europa untersucht [31]. Die Patienten wurden im Verhältnis 3 : 2 : 2 zu subkutanem Placebo, Erenumab 70 mg oder Erenumab 140 mg alle 4 Wochen für 12 Wochen randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Änderung der Migränetage pro Monat von der 4-wöchigen Baseline zu den letzten 4 Wochen der doppelblinden Behandlungsphase. Zwischen April 2014 und Dezember 2015 wurden 667 Patienten in die Studie eingeschlossen. 286 erhielten Placebo, 191 die niedrige Dosis und 190 die hohe Dosis von Erenumab.

Die monatliche Reduktion der Migränetage betrug für die beiden Dosierungen von Erenumab 6,6 Tage, verglichen mit Placebo mit 4,2 Tagen. Der absolute Unterschied von − 2,5 Tagen war mit einem p-Wert von < 0,001 signifikant. Nebenwirkungen berichteten 39 % der Patienten in der Placebogruppe, 44 % bei der niedrigen Dosis und 47 % bei der hohen Dosis von Erenumab. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerz an der Injektionsstelle, Übelkeit und Infektion der oberen Atemwege. Bei 11 Patienten in der Niedrigdosisgruppe und bei 3 Patienten in der Hochdosisgruppe ließen sich Autoantikörper gegen Erenumab nachweisen. Im Bereich der Laborwerte oder des EKGs fanden sich keine Auffälligkeiten.

Zusammengefasst zeigt diese Studie, dass Erenumab nicht nur zur Prophylaxe der episodischen, sondern auch der chronischen Migräne wirksam ist. Ein besonderer Vorteil des Antikörpers ist, dass er im Gegensatz zu Topiramat erheblich weniger Nebenwirkungen aufweist. Im Moment laufen noch Langzeitsicherheitsstudien zu Erenumab mit der Fragestellung, ob die Antikörper auch auf lange Sicht gut verträglich sind.

Fremanezumab

Fremanezumab wurde in einer randomisierten placebokontrollierten Studie an Patienten mit chronischer Migräne untersucht. Im Rahmen der Studie wurden die Patienten in drei Therapiegruppen eingeteilt [32]. Die erste Therapiegruppe erhielt eine initiale Dosis von 675 mg Fremanezumab und Placebo subkutan nach 4 und 8 Wochen. In der zweiten Gruppe erhielten die Patienten initial 675 mg Fremanezumab und 225 mg nach 4 und 8 Wochen, in der dritten Gruppe 3 × Placebo. Der primäre Endpunkt war die mittlere Änderung der Kopfschmerztage

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

pro Monat, wobei diese definiert wurden als Tage mit Kopfschmerzen, die mindestens 4 Stunden anhielten, die eine Intensität von mindestens moderat hatten oder mit spezifischer Migränemedikation wie Triptanen oder Mutterkornalkaloiden behandelt wurden. Berechnet wurde die Häufigkeit von Kopfschmerztagen pro Monat über 12 Wochen.

Es wurden insgesamt 1130 Patienten eingeschlossen. 376 erhielten Fremanezumab einmalig, 379 monatlich und 375 Placebo. Die Patienten waren im Mittel 41 Jahre alt, und 88 % waren Frauen. 20 % nahmen eine Migräneprophylaxe ein. 30 % hatten Erfahrung mit Topiramat und 15 % mit Botulinumtoxin. Die mediane Zeit der Kopfschmerztage in der Baseline betrug 13 Tage, und die Zahl der Tage mit jedweder Kopfschmerzintensität 20 Tage. 16 Migränetage wurden in der Baseline beobachtet, und an 13 Tagen wurden Medikamente zur Behandlung der Kopfschmerzen eingenommen und an 11 Tagen spezifische Migränemittel.

Die mittlere Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat betrug 4,3 nach der einmaligen Gabe von Fremanezumab, 4,6 mit der monatlichen Gabe und 2,5 unter Placebo. Dieser Unterschied zu Placebo war statistisch signifikant. Die 50 %-Responder-Rate betrug 38 % und 41 % für Fremanezumab und 18 % für Placebo. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar häufig. Bei 5 Patienten kam es unter Fremanezumab und bei 3 Patienten in der Placebogruppe zu einem Anstieg der Leberenzyme.

Zusammengefasst hat Fremanezumab in der vorliegenden großen Studie seine Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo bei einer sehr schwierig zu behandelnden Patientengruppe, nämlich Patienten mit chronischer Migräne, belegt. Wesentlichste Vorteile gegenüber der üblichen Prophylaxe mit Topiramat oder Onabotulinumtoxin A sind die geringe Rate an Nebenwirkungen und die extrem niedrige Zahl von Patienten, die wegen Nebenwirkungen die Therapie abbricht. Bei einigen wenigen Patienten kam es zu einem Anstieg der Leberenzyme – ein Phänomen, das in großen Patientenregistern nach der Zulassung sorgfältig beobachtet werden muss.

Fremanezumab ist zur Zulassung für die episodische und chronische Migräne in Europa eingereicht. Es wird wie die anderen CGRP-Antikörper eine deutliche Bereicherung in der Prophylaxe der Migräne darstellen für Patienten, bei denen die bisherige Migräneprophylaxe nicht wirksam war, nicht toleriert wurde oder wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden konnte.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Zulassung von Erenumab in Europa erfolgte für chronische Migräne und episodische Migräne mit mindestens 4 Kopfschmerztagen pro Monat.
Neben den Zulassungsbedingungen per se wird die Pharmakoökonomie bei der Indikationsstellung zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern aufgrund des Gebots zur zweckmäßigen und wirtschaftlichen Verordnung im Deutschen Gesundheitssystem relevant werden. Bevorzugt werden sicher zunächst Betroffene mit chronischer Migräne behandelt werden, bei denen die empfohlene Therapie mit Topiramat oder Botulinumtoxin A entweder nicht wirksam war oder nicht vertragen wurde.
Unter den Gesichtspunkten einer Kosten-Nutzen-Analyse ist die Behandlung von Patienten mit episodischer Migräne wahrscheinlich nicht effektiv: Zudem sollten die Methoden der nichtmedikamentösen Therapie angewandt werden, bevor die neuen Antikörper zum Einsatz kommen.

Aus gutem Grund wurden alle Patienten mit einem potenziellen Risiko für einen CGRP-Antikörper aus den Studien ausgeschlossen. Daher können derzeit keine Angaben zur Sicherheit gemacht werden. Situationen, in denen die Wirkung der Antikörper potenziell gefährlich sein könnte, sind

- akuter ischämischer Insult,
- Subarachnoidalblutung,
- akutes Koronarsyndrom.

Unbekannt ist auch, was passieren könnte, wenn die Blut-Hirn-Schranke im Rahmen einer Meningoenzephalitis oder eines schweren Schädel-Hirn-Traumas undicht wird. Weitere potenzielle Risikokonstellationen sind Schwangerschaft und Stillzeit.

Kopfschmerz vom Spannungstyp

Der Spannungskopfschmerz ist weiterhin in der Literatur verglichen mit der Migräne eine vernachlässigte Kopfschmerzform, so findet man unter dem Stichwort „tension type headache“ für das Jahr 2017 in PubMed 182 Eintragungen. In der nun vorliegenden IHS3-Klassifikation [33] sind die bisherigen Diagnosekriterien beibehalten worden (s. Übersicht).

Bezüglich der diagnostischen Aussagekraft einer Osmophobie während der Kopfschmerzen, ein Symptom, das bisher als typisch für eine Migräne galt, wurde in einer Gruppe von 300 konsekutiven Patienten untersucht. Eine Osmophobie fand sich bei Migräneattacken häufiger als bei Attacken eines ETTH, aber immerhin 43 % der Patienten mit einem ETTH berichteten auch über eine begleitende Osmophobie [34], sodass dieses Symptom nicht

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

ÜBERSICHT

Episodischer Kopfschmerz vom Spannungstyp (ETTH)

A. Bisher mindestens 10 durchlebte Episoden eines Kopfschmerzes, der die Kriterien in B–D erfüllt.
B. Dauer von 30 Minuten bis 7 Tage.
C. Kopfschmerz erfüllt mindestens 2 der folgenden Kriterien:
- bilaterale Lokalisation,
- drückender, nicht pulsierender Charakter,
- leichte bis moderate Intensität,
- keine Zunahme durch leichte körperliche Aktivität („Routine“, Treppensteigen. etc.)

D. Beide der folgende Punkte sind erfüllt:
- Fehlen von Übelkeit oder Erbrechen.
- Es darf entweder eine Photophobie oder eine Phonophobie, nicht jedoch beides vorhanden sein.

E. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.

zu einer sicheren Unterscheidung zwischen Migräne und Spannungskopfschmerz taugt.

Die Verarbeitung von sensorischen Reizen ist während Migräneattacken verändert. In einer kleinen Studie wurden jeweils 10 Patienten mit einem ETTH und einer Migräne innerhalb einer Kopfschmerzattacke bezüglich der zeitlichen Diskrimination von elektrischen Reizen am Handrücken untersucht. Diese war bei Patienten mit einer Migräneattacke deutlich verlängert, nicht so bei Patienten mit einer ETTH-Attacke, was für einen Unterschied in der zentralen Verarbeitung von sensorischen Reizen bei der Migräne im Vergleich zum ETTH spricht [35].

Auch die neue IHS-Klassifikation unterscheidet zwischen Kopfschmerz vom Spannungstyp ohne und mit begleitender Muskeldruckschmerzhaftigkeit. In einer Metaanalyse wurden die Ergebnisse bezüglich der Druckschmerzen in Muskeln des kraniozervikalen Übergangs ausgewertet. Als Ergebnis finden sich erniedrigte Schwellen insbesondere für den M. trapezius bei Patienten mit chronischem Spannungskopfschmerz (CTTH) wie auch Patienten mit einer Migräne [36], sodass sich auch für die Muskeldruckschmerzschwellen keine Unterschiede zwischen den beiden Kopfschmerzarten finden.

Merke

Die Lebenszeitprävalenz des episodischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp (ETTH) wird mit bis zu 78 % angegeben, mit einem leichten Überwiegen der Frauen und maximaler Prävalenz im 4. Lebensjahrzehnt [37].

Bezüglich möglicher Komorbiditäten bei TTH gibt es deutlich weniger Studien als zur Migräne. Es ist bekannt, dass auch Spannungskopfschmerz das Risiko einer Depression erhöht.

In einer epidemiologischen Studie in Korea wurde nun der Frage nachgegangen, ob sich ein Restless-Legs-Syndrom (RLS) bei Patienten mit TTH häufiger als bei Kontrollen findet. In der Tat beschreiben die Autoren eine höhere Prävalenz von RLS bei Patienten mit TTH, wobei dies besonders die Patienten betrifft, die eine höhere Schmerzstärke, häufiger Angstsymptome und Depression berichten. Letztlich lässt die Studie offen, ob es sich bei dieser Subgruppe von Patienten, die als TTH-Patienten eingeordnet wurden, nicht um eine milde Form einer Migräne handelt [38].

Ebenfalls in einer koreanischen Bevölkerungsstudie wurde der Frage nach Schlafstörungen (Insomnie) und TTH nachgegangen. Hierbei fand sich signifikant häufiger eine Schlafstörung bei Patienten mit TTH als bei Kontrollen (13,2 vs. 5,6 %). Dieser Unterschied war bei Patienten mit häufigeren und stärkeren Kopfschmerzen wie auch bei Patienten mit begleitenden depressiven bzw. ängstlichen Symptomen ausgeprägter [39].

In den letzten Jahren ist der Vitamin-D-Spiegel bei verschiedenen Erkrankungen in den Fokus gerückt, so wundert es nicht, dass jetzt auch eine Fallkontrollstudie aus Indien der Frage nach dem Vitamin-D-Spiegel und TTH nachgegangen ist. 100 konsekutive Patienten mit der Diagnose CTTH wurden mit 100 nicht verwandten Kontrollpersonen ohne eine Kopfschmerzvorgeschichte verglichen. Die CTTH-Patienten hatten einen signifikant niedrigeren Serumspiegel von Vitamin D (14,7 vs. 27,4 ng/ml). Es bestand eine Korrelation zwischen der Höhe des Vitamin-D-Spiegels und der Muskeldruckschmerzhaftigkeit. Letztlich kann die Studie aber keine Aussage über einen möglichen kausalen Zusammenhang machen, da es z. B. denkbar ist, dass Patienten mit CTTH sich weniger im Sonnenlicht bewegen, da sie durch die Schmerzen eher zur Immobilität neigen [40].

Cave

Es ist bekannt, dass der TTH wegen seiner relativen Unbestimmtheit manchmal differenzialdiagnostisch schwierig sein kann. Besonders der Kopfschmerz bei idiopathischer intrakranieller Hypertension („Pseudotumor cerebri“; IIH) kann schwer abzugrenzen sein.

Im Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial wurden 165 Patienten mit der Erstdiagnose IIH eingeschlossen, 22 % zeigten einen Phänotyp wie ein TTH, 52 % den wie bei einer Migräne. Der Kopfschmerz zeigte auch keine Korrelation mit dem lumbal gemessenen Liquoröffnungsdruck. Diese Studie verdeutlicht es noch einmal, dass es wichtig ist, bei Patienten mit einem CTTH auch an eine IIH zu denken [41].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Therapeutische Maßnahmen

Bezüglich der Therapie von Kopfschmerzen vom Spannungstyp gab es lange Jahre keine neuen Ergebnisse. 2017 sind aber nun verschiedenen Studien dazu publiziert worden.

Elektrische Stimulation des Nervus supraorbitalis

Die elektrische Stimulation des N. supraorbitalis (SNSO) wurde vor einigen Jahren zur Prophylaxe der episodischen Migräne eingeführt. In einer kleinen Studie wurden 45 Patienten mit einem CTTH in 3 Gruppen randomisiert, wobei Gruppe A und B 3 × pro Woche physikalische Therapie und Gruppe A zusätzlich jeden Tag 20 Minuten lang eine bilaterale Stimulation des N. supraorbitalis erhielten, Gruppe C nur eine medikamentöse Therapie.

Nach 8 Wochen Therapie zeigten Gruppe A und B eine signifikante Besserung, Gruppe A tendenziell mehr als Gruppe B; Gruppe C dagegen war nicht gebessert. Letztlich kann die Studie nur Hinweise geben, dass physikalische Therapie und möglicherweise die zusätzliche SNSO eine Therapieoption sein können [42].

Krafttraining

Die dänische Arbeitsgruppe um Rigmor Jensen ging in 2 Arbeiten der Frage nach, inwieweit ein isometrisches („Kraft-“) Training in der Lage ist, Spannungskopfschmerzen zu reduzieren. In einer Studie wurden in einer Verwaltung 573 Personen entweder insgesamt 1 Stunde pro Woche unter Anleitung oder einmaliger Anleitung für 20 Wochen in einem Krafttraining geschult und mit einer Gruppe, die kein Training erhielt, verglichen. Die Interventionsgruppen, egal ob unter Anleitung oder nicht, zeigten eine Verbesserung ihrer Kopfschmerzsymptomatik um ca. 50 %, nur die Gruppe mit Anleitung reduzierte aber auch den Schmerzmittelgebrauch. Die Kontrollgruppe verbesserte sich nicht [43].

In einer zweiten kleinen Studie wurde dieses Krafttraining mit einer Verbesserung der ergonomischen Arbeitsplatzgestaltung verglichen. Beide Interventionsgruppen zeigten eine Verbesserung bezüglich ihrer Kopfschmerzen ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen [44].

Botulinumtoxin A

Botulinumtoxin A hat sich in der Prophylaxe der chronischen Migräne bewährt. Generell wird aber von einer Wirkungslosigkeit in der Prophylaxe des Spannungskopfschmerzes ausgegangen. Eine polnische Arbeitsgruppe hat nun 11 Arbeiten zu dem Einsatz von Botulinumtoxin A bei Spannungskopfschmerz analysiert und kommt zum Schluss, dass Botulinumtoxin A bei sonst therapierefraktären Patienten eine Rolle spielen kann [45]. Problematisch bei der Arbeit ist, dass die eingeschlossenen Studien zum Teil nur kleine Fallzahlen hatten und die überwiegende Mehrheit der Patienten weiblich war. Es besteht also die Frage, ob die Abgrenzung gegenüber einer chronischen Migräne immer ausreichend erfolgte. Trotzdem regt diese Arbeit an, noch einmal über eine neue Studie mit Botulinumtoxin A bei chronischem Spannungskopfschmerz nachzudenken (▶ **Abb. 3**).

▶ **Abb. 3 Botoxinjektion bei Migräne.** Injektion von Botulinumtoxin in den M. procerus bei einer Patientin mit chronischer Migräne.
Quelle: Straube A, Gaul C. Prophylaxen. In: Gaul C, Diener H, Hrsg. Kopfschmerzen. 1. Auflage. Thieme; 2016. doi:10.1055/b-004-129985

Trizyklische Antidepressiva

Seit Jahren sind trizyklische Antidepressiva die am häufigsten zur Prophylaxe des chronischen Spannungskopfschmerzes eingesetzten Medikamente. Die Arbeitsgruppe um Jackson, die schon früher ähnliche Metaanalysen zum Einsatz von Botulinumtoxin A vorgelegt hatten, fand 22 randomisierte Studien in der Literatur [46]. Trizyklische Antidepressiva führten zu einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerzen im Vergleich zu Placebo (im Mittel um 4,8 Tage pro Monat, Reduktion der Schmerzmittel um 21 Dosierungen pro Monat). Trizyklische Antidepressiva waren dabei auch effektiver als SSRI oder Buspiron. Tetrazyklische Antidepressiva waren nicht besser als Placebo.

Merke

Diese Metaanalyse unterstützt also die in den Leitlinien gegebene Empfehlung, dass Amitriptylin und als Alternative Doxepin Mittel der 1. Wahl in der Prophylaxe des chronischen Spannungskopfschmerzes sind.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

FALLBEISPIEL

Eine 55-jährige Migränepatientin stellt sich vor. Sie leidet seit dem 14. Lebensjahr unter Migräne, wobei die Attacken in den letzten Jahren an Häufigkeit zugenommen haben. Die Patientin hat jetzt durchschnittlich 22 Tage pro Monat Migräne oder migräneähnliche Kopfschmerzen. Sie nimmt an durchschnittlich 17–20 Tagen im Monat ein Triptan ein, an den übrigen Tagen mit Kopfschmerzen Ibuprofen (eine Substanz, welche vermutlich keine MOH auslöst).

Die Kopfschmerzambulanz diagnostiziert eine chronische Migräne und einen chronischen Kopfschmerz durch Übergebrauch von Medikamenten (MOH). Die Patientin wird aufgeklärt und geschult. Es wird eine Migräneprophylaxe mit Topiramat begonnen, und die Patientin beginnt mit regelmäßigem Sport und reduziert ihr Gewicht. Nach 6 Monaten hat sich die Kopfschmerzhäufigkeit auf 6 Migränetage pro Monat reduziert, und die Patientin setzt Topiramat ab. Sie beginnt ein Stressbewältigungstraining und führt täglich Entspannungsübungen durch.

ZUSAMMENFASSUNG

Für den Spannungskopfschmerz gibt es unter anderem Komorbiditäten mit Depression, Restless-Legs-Syndrom und Schlafstörungen.

Bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen wurden erniedrigte Vitamin-D-Serumspiegel gefunden, wobei das derzeit keine Konsequenzen für die Therapie hat.

Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (MOH)

Bislang ist wenig über die Langzeitprognose von Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch nach einer Medikamentenpause („Entzugstherapie“) bekannt. Eine Arbeit von Boe et al. beschäftigt sich nun mit dieser Fragestellung [47]. Dafür wurden 56 Patienten, die im Durchschnitt vor 9 Jahren an einer Entzugsstudie teilgenommen hatten [47–49], erneut untersucht. Die Anzahl der Kopfschmerztage lag dabei bei durchschnittlich 13,3 Tagen nach 9 Jahren, verglichen mit den 1-Jahres-Entzugsdaten, wo die Patienten noch durchschnittlich unter 16,7 Tagen gelitten hatten ($p = 0{,}007$). Ein Jahr nach Entzug hatten noch 48 % unter einem chronischen Kopfschmerz gelitten, nach 9 Jahren waren es nur noch 32 % ($p = 0{,}004$). Ein Medikamentenübergebrauch lag bei 32 % der Patienten nach 9 Jahren noch vor, nach einem Jahr war dies nur bei 13 % der Patienten der Fall gewesen ($p = 0{,}0013$). Dabei lag vor allem bei den Patienten weiterhin ein Übergebrauch vor, die schlecht auf die initiale Behandlung respondiert hatten und die weiterhin unter chronischen Kopfschmerzen litten.

Nach 9 Jahren erhielten ⅔ der Patienten Arbeits- und Erwerbsunfähigkeitsleistungen. Dies war nach einem Jahr nur bei 38 % der Patienten der Fall gewesen.

Merke

Diese Daten belegen, dass eine Medikamentenpause bei Medikamentenübergebrauch durchaus auch im Langzeitverlauf sinnvoll ist und zu einer Besserung der Kopfschmerzen führt. Patienten, die allerdings schon initial schlecht auf diese Therapie ansprechen, verbessern sich zumeist auch in der Folge nicht.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Identifikation von Prädiktoren, die für den Erfolg einer Medikamentenpause entscheidend sind, da diese wahrscheinlich auch Aussagen darüber erlauben, wer langfristig von einer entsprechenden Therapie profitiert. Raggi et al. haben in dieser Fragestellung insgesamt 177 Patienten mit chronischer Migräne und Medikamentenübergebrauch, die eine Medikamentenpause durchlaufen haben, untersucht [50]. Prädiktoren für ein schlechtes Therapie-Outcome waren:

- wiederholte frühere Entzugsbehandlungen,
- notfallmäßige Vorstellungen im Krankenhaus aufgrund der Kopfschmerzen und
- hohe Depressionswerte.

TIPP

Diese Daten unterstreichen, dass eine möglichst frühzeitige Intervention und Mitbehandlung psychiatrischer Komorbiditäten bei chronischer Migräne und Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch ein wichtiger Therapieansatz ist.

Um die Behandlung des Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch zu verbessern, haben Tassorelli et al. verglichen, ob ein elektronisches Tagebuch mit zusätzlichen Warnhinweisen und der Möglichkeit einer Kommunikation mit dem Behandler (COMOESTAS-Gruppe) einem einfachen papiergestützten Tagebuch (klassische Gruppe) überlegen ist [51]. Dafür wurden insgesamt 663 Patienten untersucht. In der COMOESTAS-Gruppe schafften signifikant mehr Patienten den Medikamentenentzug (73,1 vs. 64,1 %; $p = 0{,}046$), Auch bezüglich des Grades der Beeinträchtigung durch die Migräne fand sich ein besseres Outcome in der COMOESTAS-Gruppe. Patienten scheinen daher von der Verwendung eines elektronischen Tagebuches durchaus zu profitieren. Neue Studien untersuchen derzeit, ob dies auch für die Verwendung handelsüblicher Kopfschmerz-Apps gilt.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine Medikamentenpause kann beim Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (MOH) lang anhaltende Wirkung zeigen.

Prädiktoren für einen Misserfolg der Entzugsbehandlung bei MOH sind

- frühere Entzugsbehandlungen,
- Besuche einer Notaufnahme,
- hohe Depressionswerte.

Trigeminoautonome Kopfschmerzerkrankungen

Die aktuelle Version der Internationalen Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-3; 2018) [33] beseitigt bei den Diagnosekriterien eine wenig hilfreiche Veränderung der ICHD-3 beta wieder. Dort war ein Völlegefühl bzw. Druck auf dem Ohr als zusätzliches autonomes Zeichen eingeführt worden, das sich im klinischen Alltag aufgrund seines seltenen Auftretens aber nicht als diagnostisches Kriterium bewährte. Ein Clusterkopfschmerz ist nach der neuen Klassifikation auch dann chronisch, wenn es zu einer bis 3 Monate andauernden attackenfreien Zeit kommt; in der vorrausgegangenen Klassifikation lag diese Grenze bei einem Monat.

Die Arbeitsgruppe aus dem dänischen Kopfschmerzzentrum hat 351 Patienten in einer ausführlichen Publikation klinisch mithilfe eines Fragebogens mit 362 Items klassifiziert [52]. Männer überwogen im Verhältnis 2 : 1. Der höhere Anteil an Frauen im Vergleich zu den Angaben in der Literatur könnte auf die Versorgung in einem tertiären Zentrum zurückzuführen sein und entspricht auch den Erfahrungen in deutschen Kopfschmerzzentren. Die Autoren weisen darauf hin, dass sich das Geschlechtsverhältnis seit den 1960er-Jahren in der Literatur verändert hat. Der Anteil der Frauen steigt an – unklar bleibt jedoch, ob dies eine reale Veränderung abbildet oder Ausdruck einer höheren Awareness des Krankheitsbildes auch bei Frauen ist – bei einem Kopfschmerz, der immer als typische „Männererkrankung“ gilt.

Merke

Die Geschlechtsdifferenzen spiegeln sich auch im höheren Anteil von Fehldiagnosen bei Frauen im Vergleich zu Männern vor Vorstellung im Kopfschmerzzentrum wider, bei Frauen wurde auch in dieser Studie häufig zunächst eine Migräne diagnostiziert.

In der Tagesrhythmik des Auftretens der Attacken unterschieden sich Männer und Frauen nicht. Die Autoren stellten fest, dass Frauen mit chronischem Clusterkopfschmerz eine höhere Attackenzahl aufweisen und schlechter auf die Therapie ansprechen als episodische Clusterkopfschmerzpatienten und Männer. Dies deckt sich mit eigenen Erfahrungen und anderen Daten aus der Literatur.

Auch der hohe Anteil an chronischen Clusterkopfschmerzpatienten (35,9 %) sowie die hohe durchschnittliche tägliche Attackenzahl (3,79/Tag) reflektieren die Versorgung in einem spezialisierten Zentrum. Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz sind auch außerhalb von Kopfschmerzzentren häufig gut zu versorgen.

Sauerstofftherapie

Die dänische Arbeitsgruppe führte eine Studie durch, bei der drei unterschiedliche Typen von Sauerstoffmasken verglichen wurden (Demandventil, Optimaks und Standardmaske) [53]. Die Arbeit zeigt, wie eine Studienidee am Studiendesign und dem Versuch einer monozentrischen Studie scheitern kann. Nur 10 von 57 Patienten testeten alle drei Masken aus, da die Studie während eines kurzen stationären Aufenthaltes durchgeführt wurde, und zeigten letztlich keine signifikante Differenz für den primären Endpunkt (unterschiedliche Schmerzreduktion nach 15 Minuten). Jedoch zeigte eine Post-hoc-Analyse einen Vorteil der Maske mit Demandventil. Dies deckt sich mit Patientenberichten. Es darf jedoch nicht außer Acht bleiben, dass die Erwartungshaltung, ein aufwendigeres System erbringe eine bessere Wirkung, einen erheblichen Einfluss auf dieses Ergebnis hat.

Merke

Desungeachtet ist Sauerstoffinhalation bei der Mehrzahl der Patienten wirksam und sicher zur Akutbehandlung der Clusterkopfschmerzattacken.

Stimulation des Nervus vagus

Nachdem die prophylaktische Wirksamkeit der nichtinvasiven N.-vagus-Stimulation beim chronischen Clusterkopfschmerz in der PREVA-Studie gezeigt werden konnte [54], wurden nun die Daten zur Akuttherapie mit nichtinvasiver N.-vagus-Stimulation beim Clusterkopfschmerz publiziert [55]. Verglichen wurde in dieser Studie das Ansprechen von Clusterkopfschmerzattacken auf eine nichtinvasive N.-vagus-Stimulation im Bereich des Halses zwischen Patienten mit episodischem und chronischem Clusterkopfschmerz. Nach einer einwöchigen Run-in-Phase erfolgte eine zweiwöchige Behandlungsphase, verglichen wurde die N.-vagus-Stimulation (nVNS) mit einem Sham-Stimulator. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die nach 15 Minuten Schmerzfreiheit erreichten und auch im Anschluss keine Rescue-Medikation zur Behandlung der Attacke einsetzten. Ausgewertet wurden 48 mit nVNS behandelte (14 eCH, 34 cCH) und 44 mit Sham-Stimulation (13 eCH, 31 cCH) behandelte Studienteilnehmer.

Für die Gesamtkohorte fand sich kein signifikanter Unterschied. Wurden Patienten mit episodischem Clusterkopf-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

schmerz getrennt betrachtet, war die nVNS der Sham-Stimulation signifikant überlegen, nicht aber bei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz. Die Verträglichkeit der Behandlung war gut. Über die Gründe für das unterschiedliche Ansprechen können die Autoren letztlich nur spekulieren. Ob sich die nVNS zur Akuttherapie etablieren kann, bleibt abzuwarten.

Stimulation des Nervus occipitalis major

Die italienischen Kollegen um Massimo Leone, die in den letzten Jahren wiederholt über invasive Behandlungen beim Clusterkopfschmerz berichtet haben, publizierten nun Langzeitergebnisse der bilateralen okzipitalen Nervenstimulation beim chronischen Clusterkopfschmerz [56]. Die okzipitale Nervenstimulation (ONS) ist bei Patienten mit therapierefraktären chronischen Clusterkopfschmerzen als wirksames Verfahren in offenen Beobachtungsstudien belegt worden. Berichtet werden nun Langzeitergebnisse von 35 Patienten aus einem Zentrum, die zwischen 2004 und 2014 operiert wurden. Im Mittel umfasst das Follow-up 6,1 Jahre, und 66,7 % der Patienten hatten eine mindestens 50 %ige Reduktion der Attackenzahl (Responder). 5 Responder hatten eine Reduktion der Attackenzahl zwischen 60 und 80 %, einige konnten in einen episodischen Verlauf des Clusterkopfschmerzes überführt werden. 33,3 % der Patienten sprachen nicht auf die Behandlung an (Nonresponder), die Hälfte davon erfüllte jedoch zumindest zeitweise die Kriterien des Ansprechens.

Erwartungsgemäß waren Batterieversagen (65,6 %) und eine Migration der Elektroden (18,8 %) die häufigsten Probleme im Verlauf. Zahlreiche Umstellungen der Stimulationsparameter erfolgten im Zeitverlauf. Bedauerlicherweise müssen die Autoren konstatieren, dass auch mit dieser beachtlichen Patientenzahl und der langen Nachbeobachtungszeit keine einheitliche Empfehlung zur Programmierung einer erfolgreichen Stimulation gegeben werden kann, sondern individuelle Einstellungen notwendig sind. Einige Patienten zeigten einen Wirkverlust im längeren Verlauf nach anfänglich gutem Ansprechen.

Prophylaktische Therapie

Sicherlich wird es auch künftig Patienten geben, die auf die prophylaktischen Therapien unzureichend ansprechen. Die Zahl wird sich jedoch wahrscheinlich reduzieren, wenn die aktuell laufenden Studien zur Wirksamkeit der gegen CGRP gerichteten monoklonalen Antikörper Galcanezumab und Fremanezumab abgeschlossen sind und eine Wirksamkeit belegen können. Erste Ergebnisse werden 2018 erwartet. Sowohl episodische als auch chronische Clusterkopfschmerzen werden in den aktuellen, auch in Deutschland rekrutierenden Studien behandelt.

ZUSAMMENFASSUNG

Neue epidemiologische Daten zeigen, dass Männer beim episodischen Clusterkopfschmerz im Verhältnis 2 : 1 überrepräsentiert sind. Bei Frauen wird die Diagnose häufig nicht gestellt.

Die transkutane Stimulation des N. vagus ist zur Prophylaxe des chronischen, nicht aber des episodischen Clusterkopfschmerzes wirksam.

Andere primäre Kopfschmerzen

Kältebedingter Kopfschmerz

Laut IHS-Klassifikation wird der kältebedingte Kopfschmerz ausgelöst

- durch eine Exposition des ungeschützten Kopfes gegenüber einer sehr kalten Außentemperatur oder
- einen eingenommenen oder inhalierten Kältereiz (auch sogenannter „Eiscreme-Kopfschmerz“).

DEFINITION

Eiscreme-Kopfschmerz

Der Eiscreme-Kopfschmerz ist durch einen maximal 10 Minuten anhaltenden frontalen oder temporalen Schmerz charakterisiert, der durch den Kontakt von kaltem festem, flüssigem oder gasartigem Material mit dem Gaumen und/oder der hinteren Pharynxwand während der Passage ausgelöst wird [33].

In einer epidemiologischen Querschnittsstudie wurde die Prävalenz dieses Kopfschmerzes an 283 Schülern (10–14 Jahre alt) und ihren Eltern (n = 401) in Deutschland untersucht. Bei den Schülern betrug die Prävalenz 62 % bei gleicher Geschlechterverteilung. Bei den Erwachsenen fand sich nur bei 36 % der Frauen und 22 % der Männer ein Eiscreme-Kopfschmerz. Eine familiäre Disposition für einen Eiscreme-Kopfschmerz zeigte sich deutlich bei den Schülern, wenn die Mutter (OR 10,7) oder der Vater (OR 8,4) unter dieser Kopfschmerzform litten [57].

Die gleiche Gruppe untersuchte, ob es Unterschiede in der Provokationsmethode für den kältebedingten Kopfschmerz gibt. Im Vergleich von Stimulation mit Eiswasser und Eiswürfeln ließ sich der Kopfschmerz mit Eiswasser signifikant häufiger und schneller provozieren. Die Lokalisation des Kopfschmerzes war unabhängig von der Stimulationsmethode, allerdings war der durch Eiswasser ausgelöste Kopfschmerz stärker und zeigte einen eher stechenden Schmerzcharakter, wohingegen der Eiswürfel-Kopfschmerz überwiegend drückend war.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Die unterschiedlichen Attacken deuten auf die Existenz von mindestens 2 Typen des durch Kältereiz ausgelösten Kopfschmerzes hin. Da es häufig zu einer Lakrimation während des Kopfschmerzes kam, vermuten die Autoren eine Beteiligung des trigeminoautonomen Reflexes [58]

Primär stechender Kopfschmerz

DEFINITION

Primär stechender Kopfschmerz

Der primär stechende Kopfschmerz ist durch einen transienten und lokalisierten Kopfschmerz charakterisiert, der sich entweder als einzelner Stich oder eine Serie von Stichen mit einer Dauer von wenigen Sekunden manifestiert [33]. Die Frequenz der Stiche ist unregelmäßig von einem Stich bis zu mehreren pro Tag.

Eine koreanische Studie unterschied bei 65 Patienten einen monophasischen (n = 31; in Remission, Dauer < 3 Monate), chronisch-täglichen (n = 12; Dauer > 3 Monate und tägliche Stiche) und intermittierenden (n = 17; nicht tägliche Stiche) Verlauf. Der monophasische Verlauf war mit einer höheren Schmerzintensität, seitenkonstanter Lokalisation, einer höheren Attackenfrequenz, täglichem Auftreten und gutem Therapieansprechen assoziiert. Patienten mit einem chronisch-täglichen Verlauf waren überwiegend Frauen, hatten länger anhaltende Stiche, die multipel bzw. wandernd bilateral lokalisierte waren. Der intermittierende Verlauf war auch durch eine weibliche Prädominanz und nur sporadische Stiche mit geringerer Intensität charakterisiert [59].

Primär schlafgebundener Kopfschmerz

DEFINITION

Primär schlafgebundener Kopfschmerz (Hypnic Headache)

Der primär schlafgebundene Kopfschmerz ist durch eine strikte Bindung der Kopfschmerzattacken an den Schlaf charakterisiert. Die Dauer der Kopfschmerzattacken schwankt zwischen 15 Minuten und 4 Stunden, eine autonome Begleitsymptomatik tritt nicht auf [33]. Die Pathophysiologie ist bisher unklar.

Da der Kopfschmerz einem streng zirkadianen Rhythmus folgt, wird bereits länger vermutet, dass der Hypothalamus durch seinen Einfluss auf die Melatoninausschüttung eine Rolle spielt [60]. In einer Bestimmung der Serummelatoninspiegels über 20 Stunden (12, 16, 19, 22 Uhr, Zeitpunkt des Kopfschmerzes und 8 Uhr) fand sich jedoch bei 9 Patienten keine signifikante Änderung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Diese Studie konnte somit einen vermuteten Melatoninmangel in der Pathophysiologie des primär schlafgebundenen Kopfschmerzes nicht bestätigen. Eingeschränkt wird die Aussagekraft der Ergebnisse allerdings durch die geringe Patientenzahl und Messung der Melatoninkonzentration nur über eine Nacht [61].

DEFINITION

Neu aufgetretener täglicher Kopfschmerz

Der neu aufgetretene tägliche Kopfschmerz (new daily persistent Headache, NDPH) zeichnet sich durch einen eindeutigen Beginn eines kontinuierlich auftretenden und seit mindestens 3 Monate bestehenden Kopfschmerzes aus [33]. Sichere Auslöser für diesen relativ neuen Kopfschmerz konnten bisher nicht definiert werden.

Neu aufgetretener täglicher Kopfschmerz

Bei nordamerikanischen Kindern manifestiert sich der NDPH interessanterweise in 93 % der Fälle (n = 92) in den Monaten, in denen die Schule beginnt [62]. Da emotionales Leiden einen Risikofaktor für chronische Migräne und chronischen Spannungskopfschmerz darstellt, untersuchte eine aktuelle indische Studie die Prävalenz von psychiatrischen Komorbiditäten an 55 Patienten mit vorwiegend migräne- oder spannungskopfschmerzartigem NDPH. Bei den NDPH-Patienten wurden somatoforme Störungen in 37 %, schwere Angsterkrankungen in 65 %, schwere depressive Symptome in 40 % und eine signifikante Katastrophisierung der Schmerzen in 85,5 % der Fälle festgestellt. Die Frequenz der psychiatrischen Komorbiditäten war bei Patienten mit NDPH signifikant höher als bei gesunden Kontrollpatienten und bei Patienten mit Rückenschmerzen. Die Patienten mit einem migräneartigen NDPH hatten eine signifikant höhere Rate an Depressionen und Katastrophisierungsverhalten als die Patienten mit spannungskopfschmerzartigem NDPH [63].

Merke

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass bei der Untersuchung und Behandlung von Patienten mit NDPH insbesondere auch auf psychiatrische Komorbiditäten geachtet werden sollte.

Trigeminusneuralgie (TN)

Die Arbeitsgruppe von Cruccu et al. untersuchte die in der ICHD3-beta geforderten Trigger bei der attackenartigen Trigeminusneuralgie (TN) [64]. 140 Patienten (70 prospektiv, 70 retrospektiv) mit TN wurden befragt, 136 von 140 berichteten über verschiedene Trigger.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Die häufigsten Trigger:
- Berührung im Gesicht (79%)
- Reden (54%)

Die häufigsten Lokalisationen:
- perioral
- nasal

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit die Relevanz der Trigger für die korrekte Diagnose der attackenartigen TN.

Prävalenz

In einer Studie von Zakrzewska et al. [65] wurden 225 Patienten mit idiopathischer Trigeminusneuralgie in 3 Subgruppen unterteilt und die Komorbiditäten von Depression und Angst sowie die Beeinträchtigung im Alltag untersucht. Gruppe 1 mit Trigeminusneuralgie ohne gleichzeitigen Dauerschmerz (n = 155, 68,9%), Gruppe 2 mit TN und intermittierenden persistierenden Schmerzen (n = 32, 14,2%) sowie Gruppe 3 mit Trigeminusneuralgie und autonomen Symptomen (n = 39, 16,9%).

Die Ergebnisse zeigten, dass mehr als 45% der Patienten in den letzten 6 Monaten an mehr als 15 Tagen übliche tägliche Aktivitäten nicht durchführen konnten. Im HADS zeigten 35,7% der Patienten eine milde bis schwere Depression und über 50% eine Angststörung. Nur 54% der Patienten haben in der Vorgeschichte Carbamazepin – das einzige bei erstmals diagnostizierter TN als Primärtherapeutikum zugelassene Medikament – verordnet bekommen und 14,6% Opioide. Zusammenfassend dokumentiert diese Arbeit die hohe Komorbidität von Depression und Angst und die Beeinträchtigung im Alltag durch die TN.

Natriumkanalblocker BIIB074

Eine weitere Studie untersuchte den Nav1.7-selektiven Na-Kanal-Blocker BIIB074 und seine Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Trigeminusneuralgie [66]. Im Rahmen dieser doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Phase-II-Studie wurde nach einer Run-in-Phase von 7 Tagen mit BIIB074 (3 × täglich 150 mg) für eine Dauer von 21 Tagen behandelt. Die Patienten, die einen positiven Effekt auf die Substanz zeigten (Reduktion der Anzahl der Paroxysmen um mindestens 30%, Reduktion der Schmerzintensität um mindestens 30% oder eine deutliche oder sehr deutliche Verbesserung auf der Patient Global Impression of Change Scale), wurden anschließend 1 : 1 in zwei Gruppen randomisiert.

Für einen Zeitraum von 28 Tagen bekam eine Gruppe das Präparat BIIB074, die andere Gruppe Placebo. Der primäre Endpunkt war die Differenz der Anzahl der Patienten, die unter Einnahme der Studienmedikation Therapieversagen in der doppelblinden Phase im Vergleich zur Anzahl der Patienten mit Therapieversagen unter Placebo berichteten. Es wurden insgesamt 67 Patienten eingeschlossen, 44 beendeten den ersten Teil, und weitere 29 wurden im Rahmen der Doppelblindstudie randomisiert (BIIB074, n = 15, Placebo, n = 14).

5 der 15 Verumpatienten (33%) zeigten ein Therapieversagen sowie 9 der 14 Placebopatienten (64%; p = 0,974). Das neue Präparat wurde sehr gut vertragen und zeigte ähnliche Nebenwirkungen in der doppelblinden Phase wie Placebo. Häufigstes Symptom war Kopfschmerz bei 13 von 67 Patienten (19%), gefolgt von Benommenheit bei 6 von 67 Patienten (9%).

Zusammenfassend konnte die neue Substanz BIIB074 wahrscheinlich aufgrund der kleinen Untersuchungsgruppe den primären Studienendpunkt nicht erreichen. Allerdings belegen die anderen Ergebnisse eine Wirksamkeit der Substanz und vor allem eine sehr gute Verträglichkeit. Eine größere klinische Studie beginnt 2018.

Invasive Verfahren

Matsuda et al. untersuchten die Langzeitdaten von Patienten mit therapierefraktärer Trigeminusneuralgie, die mit einer **mikrovaskulären Dekompression (MVD)** oder Gamma-Knife-OP (GKS) behandelt wurden [67]. Es wurden 179 Patienten mit MVD und 52 Patienten mit GKS in einem Nachbeobachtungszeitraum von mehr als 1 Jahr analysiert. Neben dem neurologischen Status, der Schmerzintensität und der Reduktion der Schmerzattacken wurden auch Komplikationen erfasst. Die Ergebnisse wurden mit der Barrow Neurological Institut (BNI) Pain Intensity Score and Facial Numbness Score erfasst und anschließend verglichen.

Die Studie ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der MVD-Gruppe im Vergleich zur GKS-Gruppe nach 1 Jahr (80,4 vs. 38,5%) von Patienten ohne Schmerzen und ohne Medikation. Initial berichteten 96,6% in der MVD-Gruppe und 69,2% in der GKS-Gruppe über einen schmerzfreien Status ohne Medikation. Nach einer Zeit von 1,83 Jahren in der MVD-Gruppe benötigten 6,1% wieder eine medikamentöse Therapie. In der GKS-Gruppe benötigten nach 3,92 Jahren 50,9% der Patienten wieder eine Medikation. Auch hinsichtlich einer fehlenden Taubheit im Gesicht nach der Intervention konnte die MVD-Gruppe gegenüber der GKS-Gruppe überzeugen (80,4 vs. 63,5%). Zudem wurde eine Wiederkehrrate der TN bei der MVD-Gruppe von 6,1% und in der GKS-Gruppe von 51,9% erhoben.

Zusammenfassend schließen die Autoren, dass die mikrovaskuläre Dekompression als erste chirurgische Therapie für Patienten mit medikamentös refraktärer Trigeminusneuralgie genutzt werden sollte.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei vielen Patienten mit Trigeminusneuralgie besteht eine Depression.
Der Nav1.7-Na-Kanal-Blocker ist potenziell eine Zielstruktur für die Behandlung einer Trigeminusneuralgie.
Die mikrovaskuläre Dekompressionsoperation ist langfristig einer Bestrahlung mit dem Gamma-Knife überlegen.

KERNAUSSAGEN

- Epidemiologische Studien belegen an immer größeren Populationen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Migräne und vaskulären Krankheiten. Pathophysiologische Studien zeigen eine bedeutende Rolle des Hypothalamus bei der Generierung von Migräneattacken. Dabei scheint Glutamat eine wichtige Rolle zu spielen. Neue MRT-Studien mit Kontrastmittel unterstützen die Annahme, dass die Blut-Hirn-Schranke während Migräneattacken intakt bleibt.
- Trotz statistischer Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener Triptane in Metaanalysen bleibt die Auswahl eines Triptans individuell. Verfahren der Neurostimulation finden jetzt auch Eingang in die Akuttherapie der Migräne. Monoklonale humanisierte Antikörper gegen CGRP (Calcitonin Gene-related Peptide) und ein vollhumaner Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor sind sowohl in der Prophylaxe der episodischen wie der chronischen Migräne wirksam. Sie zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit aus. Langzeitdaten zur Sicherheit liegen noch nicht vor.
- Eine aktuelle Metaanalyse zum Einsatz von trizyklischen Antidepressiva beim Kopfschmerz vom Spannungstyp belegt die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo und die Überlegenheit verglichen mit SSRI (selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren).
- Elektronische Tagebücher können beim Kopfschmerz bei Übergebrauch von Medikamenten die Rückfallwahrscheinlichkeit nach Medikamentenpause reduzieren.
- Bei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz kann eine erfolgreiche Attackentherapie mit der transkutanen Stimulation des N. vagus erfolgen.
- Beim schlafgebundenen Kopfschmerz spielt die Melatoninausschüttung wohl keine wesentliche Rolle.
- Bei der Trigeminusneuralgie besteht eine erhebliche Komorbidität mit Depressionen und Angsterkrankungen.

Interessenkonflikt

H.-C. Diener: Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an klinischen Studien, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträge erhalten von: Addex Pharma, Alder, Allergan, Almirall, Amgen, AstraZeneca, Autonomic Technology, Bayer Vital, Berlin Chemie, Böhringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chordate, CoLucid, Coherex, electroCore, EndoPharma, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Labrys Biologicals, Lilly, La Roche, 3M Medica, MAP, Medtronic, Menarini, Minster, MSD, Neuroscore, Novartis, Novo-Nordisk, Pierre Fabre, Pfizer, Reckitt Benckiser, Sanofi, Schaper und Brümmer, Schering, St. Jude Medical, TEVA und Weber & Weber. Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte wurde gewährt von: Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer, electroCore, GSK, Janssen-Cilag, MSD und Pfizer. Kopfschmerzforschung an der Universitätsklinik für Neurologie und dem Westdeutschen Kopfschmerzzentrum Essen erfolgt durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Europäische Union (EU).
Prof. Hans-Christoph Diener besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen. Prof. Diener ist Vorsitzender der Leitlinienkommission der DGN und Herausgeber der DGN-Leitlinien.
C. Gaul: Honorare in den zurückliegenden 3 Jahren für Vorträge und Advisory Boards von Allergan Pharma, Ratiopharm, Boehringer Ingelheim Pharma, Lilly, Novartis Pharma, Desitin Arzneimittel, Cerbotec, Bayer vital, Hormosan Pharma, electroCore, Reckitt Benckiser und TEVA. Er besitzt keine Aktien von Unternehmen der pharmazeutischen Industrie oder von Herstellern von Medizinprodukten.
D. Holle-Lee: Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an klinischen Studien, Forschungsförderung, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträge erhalten von: Alder, Allergan, Amgen, Autonomic Technology, electroCore, Grünenthal, Lilly, Novartis, Sanofi, TEVA.
T. Jürgens: Honorare für Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträge erhalten von: Allergan, Autonomic Technology Inc., Desitin, Novartis, Pfizer und TEVA.
T. Kraya: Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an klinischen Studien, Forschungsförderung, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträge erhalten von: Allergan, Autonomic Technology Inc., Novartis, Hormosan, Lilly, TEVA und Grünenthal. Er besitzt keine Aktien von Unternehmen der pharmazeutischen Industrie oder von Herstellern von Medizinprodukten..
T. Kurth: Forschungsunterstützung durch die French National Research Agency, US National Institutes of Health, die Universität Bordeaux und den Innovationsfonds. Vortragshonorar von Novartis, Honorar für die methodische Beratung von Lilly. Honorare für die Herausgebertätigkeit für BMJ und Cephalalgia.
S. Nägel: keine Interessenkonflikte.
L. Neeb: Vortragshonorare von Novartis, Allergan, Autonomic Technologies und Desitin sowie Honorare für eine Beratertätigkeit von Novartis.
A. Straube: Honorare für Advisory Boards und Vorträge: Allergan, Bayer, Boehringer Ingelheim, Desitin, electroCore, Novartis, TEVA. Projektförderung durch: DFG, BMBF/DLR, LMU München, Friedrich Bauer Stiftung, Kröner-Fresenius Stiftung.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Autorinnen/Autoren

Hans-Christoph Diener

Prof. Dr. med., Jg. 1951, war von 1989 bis 2016 Direktor der Universitätsklinik für Neurologie, des Schlaganfallzentrums Essen, des Westdeutschen Kopfschmerz-Zentrums und des Schwindelzentrums am Universitätsklinikum in Essen. Professor Diener hat zuvor in Freiburg, Tübingen, Portland/Oregon USA und in Sidney/Australien gearbeitet. Seit Mai 2016 ist er Seniorprofessor für Klinische Neurowissenschaften an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen. Seine Forschungsgebiete sind Schlaganfall und Kopfschmerz.

Charly Gaul

Priv.-Doz. Dr. med., Jg. 1970, ist Facharzt für Neurologie mit den Zusatzqualifikationen Spezielle Schmerztherapie, Neurologische Intensivmedizin. 2011 habilitierte er sich am Universitätsklinikum Essen zur Behandlung chronischer Kopfschmerzen. Er leitet die Migräne- und Kopfschmerzklinik in Königstein. Wissenschaftliche Schwerpunkte sind chronische Migräne, Gesichtsschmerzen, Kopfschmerz bei Kindern und Jugendlichen sowie Trigeminoautonome Kopfschmerzen. Er ist Generalsekretär der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft.

Dagny Holle-Lee

Prof. Dr. med., Fachärztin für Neurologie mit der Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie. Sie ist Oberärztin an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Essen und leitet das dortige Westdeutsche Kopfschmerzzentrum sowie die Arbeitsgruppe Kopfschmerz- und Schwindelerkrankungen.Wissenschaftlicher Schwerpunkte sind trigememinoautonome Kopfschmerzen, Migräne und vestibuläre Migräne sowie die Trigeminusneuralgie.

Tim P. Jürgens

PD Dr. med., Facharzt für Neurologie mit Zusatzqualifikation Spezielle Schmerztherapie. Facharztausbildung am Universitätsklinikum Regensburg, dann Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Arbeitsgruppe Prof. Dr. Arne May) und Habilitation. Nach kurzer Tätigkeit als Oberarzt an der Klinik für Neurologie, Regio Klinikum Pinneberg seit 2015 Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock. Zudem ärztlicher Leiter des dortigen Kopfschmerzzentrums und Vizepräsident der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. Klinische Schwerpunkte: Kopf- und Gesichtsschmerz, Neurogeriatrie, Neuropalliativmedizin. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Migräne, trigemino-autonome Kopfschmerzen, Gesichtsschmerzen.

Torsten Kraya

Dr. med., MSc, Facharzt für Neurologie mit der Zusatzqualifikation Spezielle Schmerztherapie, Leitender Oberarzt an der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Halle. Leiter der Sprechstunde für Kopf- und Gesichtsschmerzen. Klinische Schwerpunkte: Kopfschmerz, Gesichtsschmerz, Neuromuskuläre Erkrankungen. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapie von Sekundären Kopfschmerzen. Regionalbeaufragter der DMKG für Sachsen-Anhalt.

Tobias Kurth

Prof. Dr. Dr., leitet seit 2016 das Institut für Public Health an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Er ist weiterhin Co-Direktor des Centre Virchow-Villermé für Public Health Paris – Berlin und Adjunct Prof. für Epidemiologie an der Harvard T. H. Chan School of Public Health (Boston, USA). Von 2009 bis 2015 hat Prof. Kurth für das Nationale Institut für Gesundheit und medizinische Forschung (Inserm) in Paris und in Bordeaux (Frankreich) gearbeitet. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen in der neurovaskulären Epidemiologie und der Anwendung von kausalen Methoden in Beobachtungsstudien.

Steffen Nägel

Dr. med., Facharzt für Neurologie, Assistenzarztzeit an der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Essen und am LVR Klinikum Essen. Klinische Schwerpunkte: Neurologische Intensivmedizin, Kopfschmerz und Schwindel Erkrankungen. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapie von Kopfschmerz und Schwindelerkrankungen. Stellvertretender Leiter der Arbeitsgruppe Kopfschmerz und Schwindel der neurologischen Klinik am Universitätsklinikum Essen.

Lars Neeb

Dr. med., Facharzt für Neurologie. Er ist Oberarzt an der Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin und in der Leitung des Kopfschmerzzentrums Charité tätig. Seine klinischen Schwerpunkte sind: Kopf- und Gesichtsschmerzen und Epilepsie. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Pathophysiologie von Kopfschmerzen, chronische Migräne und digitale Anwendungen in der Kopfschmerztherapie. Er ist kooptiertes Mitglied des Präsidiums der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft.

Andreas Straube

Prof. Dr. med., Jg. 1958, Promotion 1985 Universität Essen, Habilitation 1993 Ludwig-Maximilians Universität München, 1993–1998 Heisenberg-Stipendiat der DFG, 1998 Berufung zum C3-Professor für klinische Neurophysiologie und Neurologie. Seit 2006 Leiter des oberbayerischen Kopfschmerz-Zentrums. Prof. Straube war Präsident der Deutschen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft und Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie. Seine Arbeitsschwerpunkte sind neben der neurologischen Schmerztherapie die Neuro-Onkologie und die Neuro-Ophthalmologie.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Seniorprofessur für Klinische Neurowissenschaften
Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen
und Universitätsklinik für Neurologie
Hufelandstraße 55
45147 Essen
hans.diener@uk-essen.de

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener.

Literatur

[1] Zebenholzer K, Frantal S, Pablik E et al. Reliability of assessing lifestyle and trigger factors in patients with migraine – findings from the PAMINA Study. Eur J Neurol 2016; 23: 120–126
[2] Schulte LH, Jurgens TP, May A. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? J Headache Pain 2015; 16: 14
[3] Kurth T, Winter AC, Eliassen AH et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. BMJ 2016; 353: i2610
[4] Adelborg K, Szepligeti SK, Holland-Bill L et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. BMJ 2018; 360: k96
[5] Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. BMJ Open 2018; 8: e020498
[6] 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
[7] Schulte LH, Allers A, May A. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: Evidence from high-resolution fMRI. Neurology 2017; 88: 2011–2016
[8] Hougaard A, Amin FM, Christensen CE et al. Increased brainstem perfusion, but no blood-brain barrier disruption, during attacks of migraine with aura. Brain 2017; 140: 1633–1642
[9] Schankin CJ, Maniyar FH, Seo Y et al. Ictal lack of binding to brain parenchyma suggests integrity of the blood-brain barrier for 11C-dihydroergotamine during glyceryl trinitrate-induced migraine. Brain 2016; 139: 1994–2001
[10] Zielman R, Wijnen JP, Webb A et al. Cortical glutamate in migraine. Brain 2017; 140: 1859–1871
[11] Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR et al. Fremanezumab-A humanized monoclonal anti-CGRP antibody-inhibits thinly myelinated (Adelta) but not unmyelinated (C) meningeal nociceptors. J Neurosci 2017; 37: 10587–10596
[12] Melo-Carrillo A, Noseda R, Nir RR et al. Selective inhibition of trigeminovascular neurons by fremanezumab: a humanized monoclonal anti-CGRP antibody. J Neurosci 2017; 37: 7149–7163
[13] Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C et al. Randomized study of IV prochlorperazine plus diphenhydramine vs. IV hydromorphone for migraine. Neurology 2017; 89: 2075–2082
[14] Thorlund K, Toor K, Wu P et al. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: A network meta-analysis. Cephalalgia 2017; 37: 965–978
[15] Xu H, Han W, Wang J et al. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. J Headache Pain 2016; 17: 113
[16] Yarnitsky D, Volokh L, Ironi A et al. Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain. Neurology 2017; 88: 1250–1255
[17] Spierings EL, Brandes JL, Kudrow DB et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study of the safety and efficacy of ADAM zolmitriptan for the acute treatment of migraine. Cephalalgia 2018; 38: 215–224
[18] Munjal S, Brand-Schieber E, Allenby K et al. A multicenter, open-label, long-term safety and tolerability study of DFN-02, an intranasal spray of sumatriptan 10 mg plus permeation enhancer DDM, for the acute treatment of episodic migraine. J Headache Pain 2017; 18: 31
[19] Silberstein S, Winner PK, McAllister PJ et al. Early onset of efficacy and consistency of response across multiple migraine attacks from the randomized COMPASS Study: AVP-825 breath powered® exhalation delivery system (sumatriptan nasal powder) vs. oral sumatriptan. Headache 2017; 57: 862–876
[20] Cady RK, Munjal S, Cady RJ et al. Randomized, double-blind, crossover study comparing DFN-11 injection (3 mg subcutaneous sumatriptan) with 6 mg subcutaneous sumatriptan for the treatment of rapidly-escalating attacks of episodic migraine. J Headache Pain 2017; 18: 17
[21] Diener H-C, Gaul C, Kropp P et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2018. Im Internet: https://www.dgn.org/leitlinien/3583-ll-030-057-2018-therapie-der-migraene-attacke-und-prophylaxe-der-migraene; Stand: 01.08.2018
[22] Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y et al. A controlled trial of Erenumab for episodic migraine. N Engl J Med 2017; 377: 2123–2132
[23] Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. Neurology 2017; 89: 1237–1243
[24] Sun H, Dodick DW, Silberstein S et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 2016; 15: 382–390
[25] Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM 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: 1091–1100
[26] Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM et al. 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
[27] Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2018; 319: 1999–2008
[28] Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. JAMA Neurol 2018. doi:10.1001/jamaneurol.2018.1212
[29] Skljarevski V, Matharu M, Millen BA et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia 2018; 38: 1442–1454
[30] Hepp Z, Dodick DW, Varon SF et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. Cephalalgia 2017; 37: 470–485

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[31] Tepper S, Ashina M, Reuter U et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol 2017; 16: 425–434
[32] Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med 2017; 377: 2113–2122
[33] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd ed. Cephalalgia 2018; 38: 1–211
[34] Chitsaz A, Ghorbani A, Dashti M et al. The prevalence of osmophobia in migranous and episodic tension type headaches. Adv Biomed Res 2017; 6: 44
[35] Vuralli D, Boran HE, Cengiz B et al. Somatosensory temporal discrimination remains intact in tension-type headache whereas it is disrupted in migraine attacks. Cephalalgia 2017; 37: 1241–1247
[36] Castien RF, van der Wouden JC, De Hertogh W. Pressure pain thresholds over the cranio-cervical region in headache: a systematic review and meta-analysis. J Headache Pain 2018; 19: 9. doi:10.1186/s10194-018-0833-7
[37] Jensen RH. Tension-type headache – the normal and most prevalent headache. Headache 2018; 58: 339–345
[38] Chung PW, Cho SJ, Kim WJ et al. Restless legs syndrome and tension-type headache: a population-based study. J Headache Pain 2017; 18: 47
[39] Kim J, Cho SJ, Kim WJ et al. Insomnia in tension-type headache: a population-based study. J Headache Pain 2017; 18: 95
[40] Prakash S, Rathore C, Makwana P et al. Vitamin D deficiency in patients with chronic tension-type headache: a case-control study. Headache 2017; 57: 1096–1108
[41] Friedman DI, Quiros PA, Subramanian PS et al. Headache in idiopathic intracranial hypertension: findings from the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. Headache 2017; 57: 1195–1205
[42] Hamed NS. Supraorbital electrical stimulation in management of chronic type tension headache: A randomized controlled study. Physiother Theory Pract 2018; 34: 101–110
[43] Andersen CH, Jensen RH, Dalager T et al. Effect of resistance training on headache symptoms in adults: Secondary analysis of a RCT. Musculoskelet Sci Pract 2017; 32: 38–43
[44] Madsen BK, Sogaard K, Andersen LL et al. Efficacy of strength training on tension-type headache: A randomised controlled study. Cephalalgia 2018; 38: 1071–1080
[45] Wieckiewicz M, Grychowska N, Zietek M et al. Evidence to use botulinum toxin injections in tension-type headache management: a systematic review. Toxins 2017; 9: E370
[46] Jackson JL, Mancuso JM, Nickoloff S et al. Tricyclic and tetracyclic antidepressants for the prevention of frequent episodic or chronic tension-type headache in adults: a systematic review and meta-analysis. J General Intern Med 2017; 32: 1351–1358
[47] Boe MG, Thortveit E, Vatne A et al. Chronic headache with medication overuse: Long-term prognosis after withdrawal therapy. Cephalalgia 2017; 37: 1215–1221
[48] Boe MG, Mygland A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. Neurology 2007; 69: 26–31
[49] Boe MG, Salvesen R, Mygland A. Chronic daily headache with medication overuse: predictors of outcome 1 year after withdrawal therapy. Eur J Neurol 2009; 16: 705–712
[50] Raggi A, Giovannetti AM, Leonardi M et al. Predictors of 12-months relapse after withdrawal treatment in hospitalized patients with chronic migraine associated with medication overuse: a longitudinal observational study. Headache 2017; 57: 60–70
[51] Tassorelli C, Jensen R, Allena M et al. The added value of an electronic monitoring and alerting system in the management of medication-overuse headache: A controlled multicentre study. Cephalalgia 2017; 37: 1115–1125
[52] Lund N, Barloese M, Petersen A et al. Chronobiology differs between men and women with cluster headache, clinical phenotype does not. Neurology 2017; 88: 1069–1076
[53] Petersen AS, Barloese MC, Lund NL et al. Oxygen therapy for cluster headache. A mask comparison trial. A single-blinded, placebo-controlled, crossover study. Cephalalgia 2017; 37: 214–224
[54] Gaul C, Diener HC, Silver N et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREVention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. Cephalalgia 2016; 36: 534–546
[55] Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. Cephalalgia 2018; 38: 959–969
[56] Leone M, Proietti Cecchini A, Messina G et al. Long-term occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache. Cephalalgia 2017; 37: 756–763
[57] Zierz AM, Mehl T, Kraya T et al. Ice cream headache in students and family history of headache: a cross-sectional epidemiological study. J Neurol 2016; 263: 1106–1110
[58] Mages S, Hensel O, Zierz AM et al. Experimental provocation of 'ice-cream headache' by ice cubes and ice water. Cephalalgia 2017; 37: 464–469
[59] Kim DY, Lee MJ, Choi HA et al. Clinical patterns of primary stabbing headache: a single clinic-based prospective study. J Headache Pain 2017; 18: 44
[60] Cohen AS, Kaube H. Rare nocturnal headaches. Curr Opinion Neurol 2004; 17: 295–299
[61] Naegel S, Huhn JI, Gaul C et al. No pattern alteration in single nocturnal melatonin secretion in patients with hypnic headache: a case-control study. Headache 2017; 57: 648–653
[62] Grengs LR, Mack KJ. New daily persistent headache is most likely to begin at the start of school. J Child Neurol 2016; 31: 864–868
[63] Uniyal R, Paliwal VK, Tripathi A. Psychiatric comorbidity in new daily persistent headache: A cross-sectional study. Eur J Pain 2017; 21: 1031–1038
[64] Di Stefano G, Maarbjerg S, Nurmikko T et al. Triggering trigeminal neuralgia. Cephalalgia 2018; 38: 1049–1056
[65] Zakrzewska JM, Wu J, Mon-Williams M et al. Evaluating the impact of trigeminal neuralgia. Pain 2017; 158: 1166–1174
[66] Zakrzewska JM, Palmer J, Morisset V et al. Safety and efficacy of a Nav1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial. Lancet Neurol 2017; 16: 291–300
[67] Inoue T, Hirai H, Shima A et al. Long-term outcomes of microvascular decompression and Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia: a retrospective comparison study. Acta Neurochirurg 2017; 159: 2127–2135

Bibliografie

DOI https://doi.org/10.1055/a-0654-1324
Neurologie up2date 2018; 1: 107–132
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 2511-3453

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter **cme.thieme.de/hilfe** eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter **eref.thieme.de/CXB6GMZ** oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel zur Eingabe der Antworten.

VNR 2760512018154650956

Frage 1

Welche der folgenden Krankheiten ist *nicht* mit Migräne assoziiert?

A Schlaganfall
B Herzinsuffizienz
C Vorhofflimmern
D Herzinfarkt
E venöse Thrombosen und Thromboembolien

Frage 2

Welche der folgenden Aussage über die Experimente von Ashina et al. mit kontrastmittelverstärkter MRT während Migräneattacken im Vergleich zum beschwerdefreien Intervall ist richtig?

A Es zeigt sich eine Kontrastmittelanreicherung in den Meningen.
B Die Durchblutung des Hypothalamus ist reduziert.
C Es findet sich eine Abnahme der Perfusion im Hirnstamm.
D Es findet sich keine Störung der Blut-Hirn-Schranke.
E Während der Aura ist die Perfusion im ipsilateralen visuellen Kortex reduziert.

Frage 3

Eine der folgenden Aussagen zur Behandlung akuter Migräneattacken ist *falsch*. Welche?

A Lasmiditan, ein 5-HT1F-Agonist, ist bei Patienten mit Migräne und vaskulären Erkrankungen kontraindiziert.
B Opioide werden nicht zur Behandlung akuter Migräneattacken empfohlen.
C Die transdermale Applikation von Sumatriptan steht in Deutschland noch nicht zur Verfügung.
D Eletriptan und Rizatriptan sind die wirksamsten Triptane.
E Sumatriptan 3 mg wirken gleich gut wie Sumatriptan 6 mg.

Frage 4

Welche der folgenden Substanzen oder Substanzgruppen werden nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) *nicht* zur Migräneprophylaxe empfohlen?

A Lithium
B Betablocker
C Flunarizin
D Amitriptylin
E Topiramat

Frage 5

Welche der folgenden Substanzen ist in der Prophylaxe der episodischen Migräne *nicht* untersucht?

A Eptinezumab
B Erenumab
C Fremanezumab
D Galcanezumab
E Ubrogepant

Frage 6

Welche der folgenden Substanzen ist in der Prophylaxe der chronischen Migräne *nicht* untersucht?

A Botulinumtoxin A
B Erenumab
C Fremanezumab
D Topiramat
E Verapamil

Frage 7

Eine der folgenden Substanzen führt wahrscheinlich *nicht* zu einem medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz. Welche?

A Ibuprofen
B Triptane
C Ergotamin
D Tramadol
E Aspirin plus Paracetamol plus Koffein

▸ **Weitere Fragen auf der folgenden Seite …**

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung...

Frage 8

Nur eine der folgenden Aussagen zum Clusterkopfschmerz ist korrekt. Welche?

A Harte Daten belegen, dass sich der Anteil der betroffenen Frauen inzwischen dem der Männer angeglichen hat.
B Die transkutane elektrische Nervenstimulation hat sich als wirksames Therapieverfahren etabliert.
C Eine bilaterale Stimulation des N. occipitalis major ist obsolet.
D Bei episodischem Clusterkopfschmerz hat sich die Stimulation des N. vagus als wirksam erwiesen.
E O_2-Inhalation ist bei akuten Clusterkopfschmerzattacken kontraindiziert.

Frage 9

Welche der folgenden Kopfschmerzentitäten geht *nicht* mit einer Depression einher?

A nummulärer Kopfschmerz
B chronische Migräne
C Trigeminusneuralgie
D Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch
E chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp

Frage 10

Welche der folgenden Substanzen wird bei einer erstdiagnostizierten Trigeminusneuralgie primär eingesetzt?

A Botulinumtoxin A
B Pregabalin
C Valproinsäure
D Carbamazepin
E Tramadol

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.