

Kopfschmerz News der DMKG



Deutsche Migräne- und
Kopfschmerzgesellschaft

Wirksamkeit von Yoga als zusätzliche Behandlungsoption bei Migräne: Eine randomisiert kontrollierte Studie

*** Kumar A, Bhatia R, Sharma G et al. Effect of Yoga as add on Therapy in Migraine (CONTAIN): A randomized clinical trial. *Neurology* 2020; 94:e2203-e2212

Yogapraxis als zusätzliches Behandlungselement in der klinischen Routineversorgung kann zu besseren Therapieeffekten führen.

Hintergrund

Yoga ist der Oberbegriff für eine Reihe körperlicher und geistiger Übungspraktiken, die letztendlich auf eine aus Indien stammende Philosophie zurück zu führen sind. Auch in der westlichen Welt erfährt das Praktizieren von Yoga sowohl zur Gesundheitsförderung als auch zur (begleitenden) Therapie von körperlichen sowie psychischen Erkrankungen eine hohe Akzeptanz. Es gibt zahlreiche Studien, die eine Effektivität des Yoga sowohl bei psychischen Störungen [1, 2], als auch bei Schmerzen und körperlichen Erkrankungen [3, 4] belegen. Auch gibt es einige Studien, die auf die Wirksamkeit von Yoga bei Migräne hinweisen, wie z. B. die Arbeit von John und Kollegen [5].

Zusammenfassung

Mit n = 160 konsekutiven Patienten (Diagnose: Episodische Migräne) einer tertiären Versorgungseinrichtung (neurologische und Kopfschmerzklinik in Neu-Delhi, Indien) wurde eine randomisiert-kontrollierte Studie durchgeführt. Verglichen wurden 2 Patientengruppen, die entweder eine konventionelle medikamentöse Behandlung oder zusätzlich zur medikamentösen Behandlung für 3 Monate Yoga durchführen. Das Yoga wurde einen Monat lang unter Anleitung zu je 3 Tagen/Woche (Dauer: 1 h, Inhalt: Mischung aus Atem-, Entspannungs-, Meditations- und Halteübungen) praktiziert und sollte 2 Monate für 5 Tage/Woche zu Hause

individuell fortgeführt werden. Alle Patienten erhielten außerdem eine Beratung zu gesundem Lebensstil (regelmäßige Mahlzeiten, Entspannung, körperliche Aktivität, ausreichend Schlaf).

Als primärer Outcome wurden die Kopfschmerzaktivität (Häufigkeit und Intensität) sowie der Fragebogenwert im HIT-6, als sekundärer Outcome der Medikamentenkonsum, Fragebogenwert im MIDAS sowie der Anteil von Patienten mit Kopfschmerzfreiheit erhoben. Dargestellt werden die Mittelwerte und Standardabweichungen beider Gruppen vor (Baseline) und nach (3-Monats-Follow-up) der Behandlung sowie die Ergebnisse der jeweiligen Signifikanztests (p-Werte). Des Weiteren werden die durchschnittlichen Änderungen in beiden Gruppen (Delta-Werte) und die Differenzen der Änderungen zwischen beiden Behandlungsbedingungen berichtet. Abgerundet wird die Ergebnisdarstellung durch ein Verlaufdiagramm (Kopfschmerzaktivität mit Frequenz und Intensität, Medikamententage, HIT-6-Wert) zur Baseline sowie 1, 2 und 3 Monate nach der Therapie.

Insgesamt n = 114 Patienten schlossen die Studie erfolgreich ab. In beiden Interventionsgruppen konnte eine signifikante Verbesserung (Prä- zu 3-Monats-Follow-up) jeweils auf allen 6 Outcome-Parameter beobachtet werden. Der Vergleich der Änderungen zwischen beiden Bedingungen zeigte jeweils eine signifikant höhere Verbesserung in der „Yoga-Gruppe“ bei allen Outcome-Maßen. Die Anzahl der Kopfschmerztagen/Monat verbesserte sich in der Kontrollgruppe um 0,9 (von 7,7 auf 6,8) und in der Yogagruppe um 4,4 (von 9,1 auf 4,7), der Gruppenunterschied war mit $p < 0,001$ signifikant. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Behandlung, die Yoga als zusätzliche Therapiemaßnahme integriert,

einer medikamentösen Standardtherapie überlegen ist.

Kommentar

Der Einsatz von Yoga zur Unterstützung der Behandlung von körperlichen sowie psychischen Erkrankungen hat seit mehreren Jahren Einzug in die klinische Praxis und Forschung gehalten. Die Durchführung von Yoga ist relativ kosten- und nebenwirkungsarm, sodass diese Entwicklung grundsätzlich zu begrüßen ist. Die vorliegende Studie liefert einen Hinweis darauf, dass Yoga auch bei Migräne als zusätzliches Behandlungselement von Nutzen sein dürfte. Allerdings finden sich in der Studie einige nicht unerhebliche methodische Schwächen, die die Aussagekraft der Ergebnisse reduzieren. Als wesentliche – auch von den Autoren der Studie angemerkte Limitation – ist das Fehlen einer Placebogruppe („sham yoga“) anzumerken. Zwar ist es bei übenden Verfahren tendenziell schwieriger als bei reinen Medikamentenstudien, eine Placebo-Intervention zu konstruieren. Angeboten hätte sich in dieser Studie jedoch die zusätzliche Realisierung einer aktiven Kontrollgruppe, die beispielsweise ein alternatives körperliches Training (z. B. Ausdauersport) und/oder ein Entspannungstraining (z. B. progressive Muskelrelaxation) – jeweils als Ergänzung zur medikamentösen Standardbehandlung – beinhaltet. So bleibt unklar, inwieweit Yoga als zusätzliche Intervention anderen übenden Verfahren überlegen ist bzw. Yoga einen spezifischen Wirkfaktor hat, der über ein „normales“ körperliches Training oder Entspannungstraining hinaus geht. Weitere Schwächen der Publikation sind das Fehlen von Angaben, wie die Compliance beim Führen des Kopfschmerztagebuchs geprüft wurde. Auch gibt es keine quantitativen Angaben zur Manualadhärenz (inwieweit wurde sich in dem einen

Monat Übungspraxis im Yoga-Zentrum an das vorgegebene Übungsprogramm gehalten?). Profitiert hätte die Publikation außerdem von der Angabe von Effektstärken. Zu loben ist, dass die Autoren diverse Wirkmechanismen von Yoga diskutieren. Es bleibt zu hoffen, dass mit dieser Studie ein Impuls für weitere, noch spezifischere Wirksamkeitsnachweise hinsichtlich des Einsatzes

von Yoga in der Migränebehandlung gegeben worden ist.

Timo Klan, Mainz

Literatur

[1] Cramer H et al. *Depress Anxiety* 2013; 30 (11): 1068–83

[2] Meister K, Becker S. *Der Nervenarzt* 2018; 89 (9): 994–8

[3] Cramer H et al. *Clin J Pain* 2013; 29 (5): 450–60

[4] Moovanthan A, Nivethitha L. *J Clin Neurosci* 2017; 43: 61–7

[5] John PJ et al. *Headache* 2007; 47 (5): 654–61

Ubrogapant und (kein?) Medikamentenübergebrauchskopfschmerz

**** Navratilova E, Behravesh S, Oyarzo J et al. Ubrogapant does not induce latent sensitization in a preclinical model of medication overuse headache. *Cephalalgia* 2020; 40: 892

Ein Tiermodell gibt Hinweise, dass die regelmäßige Einnahme von Ubrogapant möglicherweise nicht zu einem Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MOH) führt.

Hintergrund

Ubrogapant, ein CGRP-Rezeptorantagonist gehört zu einer neuen Gruppe von Akutmedikamenten gegen Migräne (Gepante) und ist in den USA zugelassen. Die Entwicklung neuer Akutmedikation ist aufgrund möglicher Kontraindikationen, Nebenwirkungen und teilweise fehlender Wirksamkeit der existierenden Akutmedikamente wünschenswert [1]. Eine Komplikation bei häufiger (regelmäßig ≥ 10 Tage/Monat) Einnahme von Akutmedikamenten ist die Entstehung eines MOH, der an ≥ 15 Tagen/Monat auftritt [2]. Alle bekannten Akutmedikamente können zu diesem Kopfschmerz führen, der häufig schwierig zu behandeln ist und mit einer vermehrten Beeinträchtigung der Patienten einhergeht. Ca. 1–2% der Allgemeinbevölkerung ist betroffen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde in einem präklinischen Modell in der Ratte die potenzielle Entwicklung eines Übergebrauchskopfschmerzes nach mehrmaliger Einnahme von Ubrogapant sowie die akuttherapeutische Wirkung von Ubrogapant in einem Modell des Übergebrauchskopfschmerzes untersucht. In diesem Modell wird durch die wiederholte Gabe von Sumatriptan eine latente Sensitivierung herbeigeführt. Mittels

eines Migränetriggers (z. B. helles Licht oder NO-Gabe) wird eine verzögerte kutane Allodynie in (extra-)zephalen Bereichen induziert. Insbesondere das Auftreten einer faciaalen und periorbitalen Allodynie wird als Zeichen für Kopfschmerz im Tiermodell gewertet.

Um einen MOH zu induzieren, wurden 12 weiblichen Ratten Sumatriptan 10 mg/kg oral (6 Dosen über 12 Tage) verabreicht und an Tag 20 und 21 einem Migränetrigger (helles Licht für 1 h) ausgesetzt. Vor erneuter Durchführung dieses Triggers an Tag 21 wurden die Tiere in 2 Gruppen (n=6) aufgeteilt und erhielten entweder Wasser oder Sumatriptan 10 mg/kg oral. Es konnte gezeigt werden, dass die wiederholte Gabe von Sumatriptan im Sinne einer latenten Sensitivierung zu einer periorbitalen und Hinterlauf-Allodynie führt, die sich bis Tag 20 wieder zurückgebildet hat. Die anschließende Triggerung führte zu einer erneuten periorbitalen und Hinterlauf-Allodynie als Surrogatmarker eines Kopfschmerzes, die durch die Gabe von Sumatriptan 10 mg/kg im Vergleich zu Wasser signifikant reduziert werden konnte.

Ein entsprechender Versuch wurde in 24 weiblichen Ratten durchgeführt, d. h. diese bekamen ebenfalls Sumatriptan 10 mg/kg (6 Dosen über 12 Tage) und an Tag 20 und 21 eine Migränetriggerung mittels hellen Lichts für jeweils 1 h. Vor der zweiten Triggerung wurden die Tiere in 4 Gruppen (n=6) aufgeteilt, die entweder eine (inaktive) Trägerlösung, Ubrogapant 25 mg/kg, Ubrogapant 50 mg/kg oder Ubrogapant 100 mg/kg erhielten. An Tag 28 erhielten die Tiere die gleiche Dosierung Ubrogapant und anschließend einen NO-Donor (Natrium-Nitroprussid 3 mg/kg). In beiden Untersuchun-

gen konnte gezeigt werden, dass Ubrogapant dosisabhängig ab 50 mg/kg zu einer signifikanten Reduktion der periorbitalen und Hinterlauf-Allodynie führt.

Die interessanteste Fragestellung wurde in einem dritten Experiment untersucht. Dort wurde die mehrmalige Gabe von Ubrogapant in Bezug auf die Entstehung eines MOH untersucht. Hierfür wurden 24 weibliche Ratten in 3 Gruppen eingeteilt, die entweder die inaktive Trägerlösung (n=6 Tiere), Sumatriptan 10 mg/kg (n=6 Tiere) oder Ubrogapant 100 mg/kg (n=12 Tiere) in 6 Dosen über 12 Tage erhielten. An Tag 20 und 21 wurde wiederum eine Stimulation mittels hellen Lichts und an Tag 30 mittels NO-Gabe durchgeführt und jeweils das Auftreten einer kutanen Allodynie gemessen. Die mehrmalige Gabe von Ubrogapant (oder Trägerlösung) führte jeweils nur zu einer als minimal beschriebenen Allodynie, signifikant weniger als nach Sumatriptan-Gabe. Die mehrmalige Gabe von Sumatriptan dagegen führte – wie bereits oben gezeigt – zu einer Sensitivierung mit einer deutlichen periorbitalen und Hinterlauf-Allodynie.

Kommentar

Bei den neuen Akutmedikamenten stellt sich die Frage, ob die regelmäßige Einnahme wie bei den existierenden Akutmedikamenten zu einem MOH führen kann [1]. In dieser Studie wird diese Fragestellung in einem präklinischen Tiermodell untersucht. Das wichtigste Ergebnis dieser Studie ist, dass die mehrmalige Gabe von Ubrogapant 100 mg/kg in diesem Modell nicht zu einem MOH führte. Passend zu diesen Daten gibt es keine Hinweise, dass eine dauerhafte Blockade von CGRP-Rezeptoren einen MOH auslösen kann [1]. Darüber hi-

naus konnte gezeigt werden, dass Ubrogепant in den Dosierungen 50 und 100 mg/kg zu einer signifikanten Reduktion der Allodynie in einem vorher ausgelösten MOH führt, insofern kann geschlussfolgert werden, dass die Medikation auch in Patienten mit einem MOH wirksam sein könnte. Dies könnte insofern interessant sein, als Patienten mit einem MOH Ubrogепant als Akutmedikation bspw. während eines Entzugs angeboten werden könnte.

Zusammenfassend ist es eine interessante Studie mit einer wichtigen Fragestellung. Die Studie ist mit einer guten Gruppengröße durchgeführt. Kritisch anzumerken ist allerdings die fehlende Verblindung der Untersuchungsperson, die insbesondere bei der Durchführung der Verhaltenstests un-

erlässlich ist, sodass die Untersuchungsergebnisse zunächst in weiteren Studien reproduziert werden sollten. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Finanzierung durch die Pharma-Firma Allergan, die Ubrogепant vermarktet, nicht nachvollziehbar. Zusätzlich scheint der Trigger mittels hellem Lichts und NO-Gabe insbesondere zu Beginn der Untersuchung immer zu einer gewissen Allodynie zu führen, sodass gemutmaßt werden könnte, dass dies Ausdruck eines allgemeinen Unwohlseins ist. Dies zeigt sich beispielweise daran, dass auch die Tiere, die eine Trägerlösung erhalten haben, 1 h nach hellem Licht/NO-Gabe eine reduzierte Schmerzschwelle aufweisen. Insofern wäre die Untersuchung einer Kontrollgruppe (nach Gabe von Wasser statt Trägerlösung) für die Induktion der latenten Sensi-

tivierung interessant. Eine entsprechende Gruppe wurde in der parallelen Arbeit [3] untersucht und zeigte keine latente Sensitivierung. Weiterhin sollten mögliche Interessenkonflikte bedacht werden, da einer der Autoren (PB) bei Allergan angestellt ist.

Katharina Kamm, München

Literatur

- [1] van Hoogstraten W, Maassen van den Brink A. The journal of headache and pain 2019; 20 (1): 1–7
- [2] Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, Abstracts. Cephalalgia 2018; 38 (1): 1–211
- [3] Rau C et al. Cephalalgia 2020; 40: 903

Lasmiditan und Medikamentenübergebrauchskopfschmerz

**** Rau JC, Navratilova E, Oyarzo J et al. Evaluation of LY573144 (lasmiditan) in a pre-clinical model of medication overuse headache. Cephalalgia 2020; 40: 903

Ein Tiermodell gibt Hinweise, dass die regelmäßige Einnahme von Lasmiditan zu MOH-führen könnte.

Hintergrund

Neben den Gepanten ist auch Lasmiditan eine Neuentwicklung zur Akutmedikation der Migräne (in den USA bereits zugelassen). Lasmiditan ist eine Weiterentwicklung der Triptane mit spezifischer Wirkung am 5-HT-1F-Rezeptor (ohne Aktivierung der 5-HT-1B- und -1D-Rezeptoren). Der Vorteil ist, dass Lasmiditan zumindest präklinisch keine vasokonstriktive Wirkung zeigt und damit, entsprechende klinische Daten vorausgesetzt, auch für vaskulär erkrankte Patienten in Frage kommen sollte. Genau wie bei den Gepanten stellt sich die Frage, ob die häufige Anwendung einen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (medication overuse headache, MOH) auslösen kann.

Zusammenfassung

Die besprochene Studie ist von derselben Arbeitsgruppe und verwendet dieselben Methoden wie die besprochene Arbeit zu

Ubrogепant [1]. Bei 72 Ratten wurde entweder Sumatriptan 10 mg/kg oral, Lasmiditan 10 mg/kg oral oder Wasser in 6 Dosen über ca. 14 Tage gegeben und in regelmäßigen Abständen die mechanischen Schmerzschwellen mittels von Frey Haaren gemessen. Die wiederholte Gabe von Lasmiditan führte ab der dritten Dosis zu einer gesteigerten mechanischen Empfindlichkeit (Allodynie) sowohl periorbital als auch an der Hinterpfote, die ununterscheidbar war von der durch Sumatriptan hervorgerufenen Allodynie. In der Kontrollgruppe zeigt sich keine Allodynie. Diese Allodynie geht nach Aussetzen der regelmäßigen Gaben von Lasmiditan bzw. Sumatriptan bis Tag 21 wieder komplett zurück. Auch dann besteht allerdings eine latente Überempfindlichkeit weiter: auf einen 1-stündigen hellen Lichtreiz oder die Gabe eines NO-Donors kommt es erneut zu einer für einige Stunden anhaltenden Allodynie, die wiederum in der Sumatriptan- und der Lasmiditan-Gruppe identisch ausfällt, und in der Kontrollgruppe nicht nachzuweisen war. Die Studie wurde durch einen Grant von Eli Lilly gefördert.

Kommentar

Zusammengefasst war im vorliegenden Tiermodell Lasmiditan ununterscheidbar von Sumatriptan in der Lage, Äquivalente des MOH hervorzurufen. Dies könnte be-

deuten, dass Lasmiditan auch in der klinischen Situation einen MOH induzieren kann. Allerdings ist der Weg vom Tiermodell zum Menschen in diesem Zusammenhang weit: sowohl was die Induktion des MOH angeht (6 Gaben im Tiermodell gegenüber mindestens 10 Tage/Monat über 3 Monate beim Menschen) als auch die Expression (periorbitale Allodynie gegenüber steigende Anzahl von Kopfschmerztagen/Monat), sodass sicher die klinischen Erfahrungen abgewartet werden müssen. Spannend ist aber, dass Ubrogепant in demselben Modell keine akute oder latente Allodynie induziert [1]. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Blockade des CGRP-Rezeptors durch Ubrogепant weniger Sensitivierungsprozesse in Gang setzt als die Stimulation von Serotoninrezeptoren durch Triptane oder Lasmiditan.

Die Studie ist methodisch gut gemacht und die Gruppengrößen und Statistik sind adäquat. Auch hier wird allerdings nicht berichtet, ob die Verhaltenstests verblindet durchgeführt wurden. Als Limitation diskutieren die Autoren, dass nur männliche Ratten untersucht wurden. Da Kopfschmerzen insgesamt bei Frauen häufiger sind, ist dies ein wichtiger Punkt. Interessant ist auch meiner Sicht noch, dass die Allodynie nicht nur periorbital, sondern auch an der Hinterpfote auftritt. Auch wenn immer mal wieder die

Existenz eines „Rückenschmerzes bei Medikamentenübergebrauch“ diskutiert wird, klagen MOH-Patienten ja primär über chronische Kopfschmerzen. Außerdem wird in der parallelen Studie [1] berichtet, dass die Allodynie der Hinterpfote durch Sumatriptan gebessert werden kann. Auch das widerspricht der klinischen Erfahrung, dass Sumatriptan spezifisch bei Kopfschmerzen wirkt.

Kopfschmerzen sind generell im Tiermodell schwierig zu untersuchen, das ist auch für den MOH nicht anders. Trotz der diskutierten Einschränkungen ist die vorliegen-

de Studie (insbesondere auch gemeinsam mit der parallelen Studie zu Ubrogapant [1]) eine hochwertige Annäherung an dem MOH im Tiermodell und wichtig für unser Verständnis der Wirkung der neuen Akutmedikamente.

Ruth Ruscheweyh, München

Literatur

- [1] Navratilova E et al. Cephalalgia 2020; 40: 892

INFORMATION

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

Die Kopfschmerz-News werden betreut von: Priv.-Doz. Dr. Ruth Ruscheweyh, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum der Universität München, Marchioninstr. 15, 81377 München, Tel. 089/440073907, ruth.ruscheweyh@med.uni-muenchen.de

Die Besprechungen und Bewertungen der Artikel stellen die Einschätzung des jeweiligen Autors dar, nicht eine offizielle Bewertung durch die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft.