

## Kopfschmerz News der DMKG



Deutsche Migräne- und  
Kopfschmerzgesellschaft

### Vergleich zwischen CGRP(R)-Antikörpern und Topiramaten: Verträglichkeit und Wirksamkeit

\*\*\*\*Overeem LH, et al. Indirect comparison of topiramate and monoclonal antibodies against CGRP or its receptor for the prophylaxis of episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *CNS Drugs* 2021; 35: 805–820

\*\*\*\*Reuter U, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia* 2021. doi: 10.1177/03331024211053571

In dieser Besprechung soll auf 2 Publikationen eingegangen werden, die grundsätzliche Fragen der Migräneprophylaxe adressieren am Beispiel des Vergleichs von Topiramaten und den CGRP-Antikörpern.

In der monozentrischen Studie von Overeem et al. aus Berlin haben die Autoren sämtliche publizierten Phase-II- und -III-Studien analysiert, die entweder Topiramaten oder einen CGRP-Antikörper mit Placebo zur Behandlung der episodischen Migräne verglichen haben. Es konnten 13 Studien identifiziert werden, 5 zum Einsatz von Topiramaten und 8 zum Einsatz der CGRP-Antikörper. Mit den statistischen Methoden für Metaanalysen bei klinischen Studien wurden verschiedene Zielgrößen untersucht. Hauptzielgröße war die Reduzierung der monatlichen Migränetage. Diese lag für die CGRP-Antikörper nach Abzug der Placeborate (therapeutic gain) bei 1,55 und für Topiramaten bei 1,11. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Die Number needed to treat (NNT) lag für die CGRP-Antikörper bei 6 und für Topiramaten bei 7, dies war ebenfalls nicht signifikant. Bei der Analyse der kognitiven und sensiblen Nebenwirkungen zeigte sich dagegen eine signifikant geringere Rate für die CGRP-Antikörper im Vergleich zu Topiramaten. Die Autoren schließen daraus, dass Topiramaten und CGRP-Antikörper ungefähr die gleiche Wirksamkeit aufweisen, dass die CGRP-Antikörper jedoch deutlich besser wirken. Als Limitation für diesen Vergleich wer-

den die unterschiedlichen Studiendesigns angeführt.

Die zweite Publikation berichtet über die HERMES Studie. Hierbei wurden in 82 deutschen Zentren Migränepatienten randomisiert und doppelblind entweder mit Erenumab oder mit Topiramaten behandelt. Hauptzielgröße war ungewöhnlicher Weise die Rate der Studienabbrecher. Als ein sekundärer Endpunkt wurde der Anteil der Patienten gewählt, die eine Reduktion der Migränetage um mehr als 50 % gegenüber der Baseline aufwiesen. Es wurden 777 Patienten randomisiert. Die Abbruchquote lag für Erenumab bei 10,6 % und für Topiramaten bei 38,9 % ( $p < 0,001$ ). Die Responderrate lag für Erenumab bei 55,4 % und für Topiramaten bei 31,2 % ( $p < 0,001$ ). Zusammenfassend folgern die Autoren, dass Erenumab signifikant besser vertragen wird und besser wirksam ist als Topiramaten in der Behandlung der episodischen Migräne von Erwachsenen.

#### Kommentar

Beide Studien widersprechen sich vordergründig. Man muss jedoch die Zusammenhänge genauer betrachten und vor allem die Entstehungsbedingungen der jeweiligen Studien. Die Metaanalyse hatte die Zulassungsstudien eingeschlossen, die für Topiramaten und für die CGRP-Antikörper durchgeführt worden waren. Dabei handelte es sich um sehr aufwendige Studien in spezialisierten Zentren. Die Studien waren darauf angelegt, eine Überlegenheit der Substanz gegenüber Placebo zu zeigen. Endpunkt war in variierenden Definitionen die Häufigkeit der Migräne. Die Topiramaten-Studien liegen dabei teilweise 20 Jahre zurück.

Schon bei den ersten klinischen Studien über die CGRP-Antikörper fiel auf, dass die Wirksamkeit in Zahlen ausgedrückt gar nicht besser schien als vergleichbare Zah-

len für die konventionellen migräneprophylaktischen Medikamente. Es ist lange darüber spekuliert worden, was die Gründe dafür sind. Dazu zählen die immer komplexer werdenden Voraussetzungen für klinische Studien, die nur noch begrenzte Populationen in hoch spezialisierten Zentren zulassen. Weiter spielt eine Rolle, dass als Zielparame-ter immer die Tage mit Migräne gewertet werden, ohne dass andere Aspekte wie Lebensqualität, Intensität oder Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Es ist daher ein interessantes Phänomen, dass sämtliche Studien zur Migräneprophylaxe zumindest der episodischen Migräne in den letzten 20 Jahren fast identische Ergebnisse gezeigt haben völlig unabhängig von der eingesetzten Substanz. Das Design scheint zu uniformen Ergebnissen zu führen.

Die HERMES-Studie dagegen hat eine Überlegenheit des CGRP-Antikörpers Erenumab gegenüber Topiramaten gezeigt. Diese Studie jedoch ist nicht unter den strengen Auflagen der klinischen Zulassungsstudien durchgeführt worden, sondern spiegelte die wirkliche Welt der Migränebehandlung in Deutschland wider. Daher ist es an dieser Stelle kein Wunder, dass eine Überlegenheit von Erenumab gezeigt werden konnte. Dies erleben wir täglich in der Praxis. Dabei ist zum ersten Mal überhaupt in einem direkten Vergleich die Überlegenheit eines CGRP-Antikörpers gegenüber einem konventionellen migräneprophylaktischen Medikament gezeigt worden. Es ist sehr wahrscheinlich, dass dieses Ergebnis auch für andere Kombinationen von CGRP-Antikörper und oralem Medikament eingetreten wäre. Kritisch ist gegen diese Studie eingewendet worden, dass Topiramaten als Vergleichssubstanz gewählt worden war, weil zu erwarten war, dass gerade Topiramaten eine hohe Zahl von Nebenwirkungen hervorrufen würde. Dieser Einwand ist vordergründig richtig, man muss jedoch bedenken, dass in dieser Stu-

die ein hoher Anteil an Patienten mit chronischer Migräne vertreten war, für die nur Topiramate in klinischen Studien eine spezifische Wirksamkeit gezeigt hat. Insofern konnte nur Topiramate als Vergleichssubstanz herangezogen werden. Zu berücksichtigen ist auch, dass der Vergleich der Wirksamkeit die Therapieabbrücker mit einbezogen hat – Patienten die Topiramate (oder seltener Erenumab) wegen Nebenwirkungen beendet hatten, hatten dann keine wirksame Therapie. Man muss hierbei berücksichtigen, dass die HERMES-Studie in

ihrem Design gemeinsam mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) entwickelt worden war. Die zuständige Firma Novartis wollte diese Studie verwenden, um die Nutzungsbewertung für Erenumab neu zu verhandeln. Inzwischen hat auch der G-BA einen Anhalt für einen erheblichen Zusatznutzen für Erenumab gegenüber der zugelassenen Vergleichstherapie festgestellt. Dies bedeutet, dass nunmehr der Stellenwert von Erenumab neu bewertet werden kann und dass auch in den Preisverhandlungen andere Voraussetzungen vorliegen, so-

dass eine Preissenkung zu erwarten ist. Es muss an dieser Stelle jedoch abschließend darauf hingewiesen werden, dass die HERMES-Studie vorerst nichts an den Vorgaben des G-BA ändert, nämlich dass die CGRP-Antikörper inklusive Erenumab nur beim Versagen der zugelassenen oralen migräneprophylaktischen Medikamente zu Lasten der Krankenkassen verordnet werden dürfen.

Stefan Evers, Copenbrügge

## Antikörper gegen CGRP im Vergleich zu OnabotulinumtoxinA bei chronischer Migräne – eine indirekte Metaanalyse

\*\*\* Chen YY, et al. Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies Versus Botulinum Neurotoxin a in the Preventive Treatment of Chronic Migraine: An Adjusted Indirect Treatment Comparison Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2021; 12 :671845

OnabotulinumtoxinA wird bereits seit Jahren zu Behandlung der chronischen Migräne (CM) eingesetzt. AK gegen CGRP sind neue Präparate in der Behandlung der CM. Head-to-Head-Vergleiche zwischen AK gegen CGRP und OnabotulinumtoxinA existieren nicht. Diese indirekte Metaanalyse der Wirksamkeit von AK gegen CGRP und OnabotulinumtoxinA bei CM will einen Beitrag zur optimalen Behandlung liefern.

### Hintergrund

Die CM ist eine Kopfschmerzkrankung die mit einer sehr starken Beeinträchtigung für die betroffenen Patienten einhergeht. Zur Therapie sind laut Leitlinie der DMKG/DGN vor allem Topiramate und OnabotulinumtoxinA empfohlen [1]. Mit den Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor existieren weitere Substanzen, die bei der CM sehr wirksam und zum Einsatz empfohlen sind. Im leitliniengerechten Vorgehen ist OnabotulinumtoxinA vor den Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor einzusetzen. Dies ist aus Kostengründen sinnvoll [2]. Bisher existieren keine Head-to-head-Vergleiche der Wirksamkeit von OnabotulinumtoxinA gegenüber den Antikörpern.

### Zusammenfassung

In der folgenden Studie handelt es sich um eine Metaanalyse zum indirekten Vergleich der Wirksamkeit von OnabotulinumtoxinA gegenüber Antikörpern gegen CGRP (Fremanezumab, Galcanezumab, Eptinezumab) bei CM. Eingeschlossen wurden bis September 2019 alle randomisierten, placebokontrollierten Studien mit Antikörpern gegen CGRP oder OnabotulinumtoxinA in der Behandlung der CM. Die CM musste nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (ICHD) gestellt worden sein. Zudem mussten folgende Outcome-Parameter auswertbar sein: monatliche Migränetage oder Migräneattacken, monatliche Kopfschmerzstunden, Intensität der Kopfschmerzen, monatliche Einnahme einer Akutmedikation, spezifische Fragebögen wie HIT-6 oder MIDAS. Studien mit Erenumab sowie mit einem Cross-over-Design wurden ausgeschlossen. Als primäre Endpunkte wurden die mittlere Veränderung der monatlichen Migränetage und Kopfschmerzstunden ausgewählt. Sekundäre Endpunkte waren die Anzahl der monatlichen Kopfschmerzstunden, die Anzahl der Patienten mit einer mehr als 50%igen Reduktion der Kopfschmerzfrequenz, eine Veränderung im HIT-6 und MIDAS sowie die Nebenwirkungen der Therapie. Es wurden 10 Studien mit 4678 Patienten ausgewählt, davon hatten 6 Studien ein geringes Risiko und 4 Studien ein moderates Risiko eines Bias.

Die Ergebnisse (Auswertung von 6 RCT, n = 2809) hinsichtlich der Kopfschmerzstunden nach 12 Wochen zeigten, dass Onabo-

tulinumtoxinA hier am effektivsten war, allerdings ohne signifikanten Unterschied zu den Antikörpern. Dem gegenüber zeigte sich bei der Analyse der Migränetage nach 12 Wochen (Auswertung 4 RCT, n = 2452) eine Überlegenheit der Antikörper gegenüber OnabotulinumtoxinA, die für Galcanezumab signifikant war. Bezüglich der Anzahl der Stunden mit Kopfschmerzen war nach 24 Wochen (Auswertung 4 RCT, n = 2742) eine signifikante Reduktion von Galcanezumab gegenüber OnabotulinumtoxinA nachweisbar. Hinsichtlich der mehr als 50%igen Reduktion der Kopfschmerzattackenfrequenz nach 12 Wochen (Auswertung von 4 RCT, n = 1826) nahm OnabotulinumtoxinA einen mittleren Platz ein, ohne signifikante Unterschiede zu den Antikörpern. In der Auswertung des HIT-6 zeigte sich nach 12 Wochen eine signifikante Überlegenheit von Fremanezumab gegenüber OnabotulinumtoxinA sowie beim MIDAS nach 12 Wochen eine Überlegenheit von Galcanezumab gegenüber OnabotulinumtoxinA. Bezüglich der Nebenwirkungen gab es bei Woche 12 keine signifikanten Unterschiede, während bei Woche 24 Eptinezumab besser abschnitt als OnabotulinumtoxinA.

Zusammenfassend konnte dieser indirekte Vergleich der Wirksamkeit von Antikörpern gegen CGRP und OnabotulinumtoxinA zeigen, dass beide effektiv die Kopfschmerzstunden reduzieren. Galcanezumab war OnabotulinumtoxinA in der Reduzierung der Migränetage in Woche 12 und der Kopfschmerzstunden in Woche 24 überlegen. Die Reduktion der Kopfschmerzstunden und die mehr als 50%ige Reduktion der Kopf-

schmerzfrequenz zeigte zwischen Antikörpern und OnabotulinumtoxinA keinen Unterschied. Beide zeigten eine ähnliche Rate von Nebenwirkungen sowie Verträglichkeit. Bei der Interpretation der Ergebnisse gibt es verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. In den Studien sind unterschiedliche Kriterien für die CM genutzt worden (ICHD-2 bzw. ICHD-3beta). Die Autoren fassen zusammen, dass die monatlichen Kopfschmerztage und die monatlichen Migränetage zur Baseline zwischen beiden Gruppen vergleichbar seien. Zudem hatten beide Gruppen einen ähnlichen Anteil von Patienten mit Medikamentenübergebrauch. Auch die Placeboansprechrate war vergleichbar.

## Kommentar

Diese indirekte Metaanalyse vergleicht die Wirksamkeit von OnabotulinumtoxinA und Antikörpern gegen CGRP bei CM, da keine Head-to-head-Studien existieren. Es handelt sich um eine sehr relevante Fragestellung,

da die Antikörper gegen CGRP in der klinischen Erfahrung durchaus Vorteile (schnellere Wirksamkeit, bessere Verträglichkeit) gegenüber OnabotulinumtoxinA zeigen. Zudem favorisieren manche Patienten die monatliche oder quartalsweise einmalige Antikörper-Injektion. Die vorliegenden Daten zeigen eine vergleichbare Reduktion der Kopfschmerztage, aber eine Überlegenheit von Galcanezumab bei der Reduktion der Migränetage. In die Analyse der Migränetage gingen allerdings nur 110 Patienten mit OnabotulinumtoxinA-Behandlung ein, da die Migränetage zu dieser Zeit noch kein üblicher Studienendpunkt waren, das gleiche gilt für die Analyse des HIT und MIDAS. Zudem birgt die Analyse einige strukturelle Schwierigkeiten wie unterschiedliches Studiendesign, unterschiedliche Endpunkte sowie Lokalisationen und Schemata der Injektionen. Warum Erenumab nicht berücksichtigt wurde ist unklar. Andere Arbeiten konnten bei Patienten mit CM und fehlender Wirksamkeit von OnabotulinumtoxinA

mit Erenumab eine signifikante Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage erreichen [3]. Unterm Strich ergibt sich aus den Daten eine vergleichbare Wirksamkeit von Antikörpern gegen CGRP und OnabotulinumtoxinA hinsichtlich der Reduktion der Kopfschmerztage. Eine geringe Überlegenheit der Antikörper besteht hinsichtlich der Reduktion der Migränetage und möglicherweise einer geringeren Anzahl von Nebenwirkungen. Genauere Ergebnisse werden nur Head-to-head-Studien bringen können.

Torsten Kraya, Leipzig

## Literatur

- [1] Diener H et al. <https://.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1083-7437>
- [2] Diener H et al. *Nervenheilkunde* 2018; 37 (10): 689–715
- [3] Raffaelli B et al. *Frontiers in Neurology* 2020; 11: 417

## Lasmiditan bei Migränepatienten mit unzureichendem Ansprechen auf Triptane

Reuter U, et al. Lasmiditan efficacy in the acute treatment of migraine was independent of prior response to triptans: Findings from the CENTURION study. *Cephalalgia* 2021. doi: 10.1177/03331024211048507

## Hintergrund

Lasmiditan ist ein selektiver 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoragonist, der für die Akuttherapie der Migräne entwickelt wurde. Er gehört zur Gruppe der Ditane und bindet – anders als Triptane – kaum an den 1B-Subtyp des Serotoninrezeptors, weshalb keine relevante Vasokonstriktion ausgelöst wird [1]. Die in 3 placebokontrollierten Studien bestätigte Wirksamkeit [2–4] beruht wahrscheinlich in erster Linie auf der reduzierten Weiterleitung nozizeptiver Signale im Ganglion trigeminale und dem Nucleus caudalis n. trigemini [1]. Eine dieser Studien war die CENTURION-Studie, in die erwachsene Patienten mit episodischer Migräne (EM) eingeschlossen wurden, die im Migraine Disability Assessment Test (MIDAS) mindestens 11 Punkte erreicht hatten. Die Teilnehmer behandelten bis zu 4 Migräneattacken – je nach Gruppenzugehörigkeit – mit 100 mg Lasmiditan, 200 mg Lasmiditan oder Placebo. In beiden Verumgruppen waren die

Patienten nach 2 Stunden signifikant häufiger schmerzfrei als in der Placebogruppe. Zudem war der Anteil der Patienten in der Verumgruppe, bei denen die Behandlung bei mindestens zwei Drittel aller behandelten Anfälle nach 2 Stunden zu Schmerzfreiheit geführt hat, signifikant höher als in der Placebogruppe [2]. Der klinische Stellenwert des Medikaments, das bisher in den USA, nicht aber in der EU und der Schweiz zugelassen ist, ist noch unklar. Zumindest anfänglich ist ein überwiegender Einsatz bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf oder Kontraindikationen gegen Triptane zu erwarten. Die hier vorgestellte Studie analysiert die Wirksamkeit von Lasmiditan in dieser Patientengruppe [5].

## Zusammenfassung

Diese Post-hoc-Analyse von Daten der CENTURION-Studie untersucht, ob die Wirksamkeit von Triptanen bei Migränepatienten ein prognostischer Faktor hinsichtlich des Ansprechens auf Lasmiditan ist [5]. Von unzureichendem Ansprechen gehen die Autoren aus, wenn Triptane bei zwei Drittel aller behandelten Attacken nicht zu Schmerzfreiheit nach 2 Stunden führten, die Pati-

enten im Migraine Treatment Optimization Questionnaire 6 (mTOQ-6) nur eine geringe Punktzahl erreichten oder Triptane wegen unzureichender Wirkung, schlechten Vertragens oder Kontraindikationen abgesetzt wurden. Mindestens eines dieser Kriterien erfüllten 43 % der Teilnehmer (entsprechend 633 Patienten). Beim ersten behandelten Anfall waren Patienten in der Verumgruppe mit unzureichendem Ansprechen auf Triptane nach 2 Stunden signifikant häufiger schmerzfrei als in der Placebogruppe. Es gab keinen Unterschied zu den Patienten in der Verumgruppe, die in der Vergangenheit auf Triptane angesprochen hatten. Auch der Anteil der Patienten, bei denen Lasmiditan bei mindestens zwei Drittel der behandelten Anfälle zu Schmerzfreiheit nach 2 Stunden geführt hatte, war höher als in der Placebogruppe. Es gab ebenfalls keinen Unterschied zu den Patienten, die in der Vergangenheit auf Triptane angesprochen hatten.

Die gleichen Analysen wurden in der Patientensubgruppe durchgeführt, bei denen Triptane nicht gewirkt hatten – unter Ausschluss derer, die Kontraindikationen hatten oder das Medikament wegen Unverträglichkeit absetzen mussten. Auch hierbei er-

gaben sich vergleichbare Ergebnisse. Auch bei Patienten, bei denen 2Triptane in der Vergangenheit keine Wirkung gezeigt hatten, war das Verum dem Placebo numerisch überlegen – ein statischer Test wurde hier nicht durchgeführt. Die vorliegenden Daten legen somit nahe, dass das Ansprechen auf ein Triptan keinen Vorhersagewert hinsichtlich der Wirksamkeit von Lasmiditan hat.

## Kommentar

Nimmt man an, dass es nicht die 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptorvermittelte Vasokonstriktion ist, die für die Migränebehandlung relevant ist [1], wäre tatsächlich denkbar gewesen, dass nur diejenigen auf Lasmiditan ansprechen, die auch auf Triptane ansprechen. Dass dies nicht der Fall ist, gibt all denen Hoffnung, bei denen bisher kein Triptan gewirkt hat. Andererseits ist bekannt, dass auch das Nichtansprechen auf ein Triptan nur einen geringen prognostischen Wert hinsichtlich des Ansprechens auf andere Triptane hat [6].

Interessant wäre gewesen, ob sich Patienten, bei denen viele oder alle Triptane keine Wirkung gezeigt haben, von denen unterscheiden, bei denen nur eines nicht gewirkt hat. Bei ersterer Gruppe wäre eine Wirkungslosigkeit des Mechanismus denkbar, während letztere Gruppe möglicherweise eine bestimmte Pharmakokinetik oder Darreichungsform benötigt. Dass in dieser Studie in der Patientengruppe, in der 2 Triptane keine Wirkung gezeigt hatten, keine statistischen Tests durchgeführt wurden, ist zu bedauern, dürfte aber an der kleinen Patientenzahl liegen. Zu bedenken ist bei dieser Studie auch, dass das Ansprechen auf Lasmiditan zwar präzise dokumentiert, die Wirkung der Triptane aber nur erfragt wurde. Somit könnte ein Recall-Bias die Beurteilung der Daten erschweren. Wie sich Lasmiditan im Vergleich zu den etablierten Medikamenten positioniert werden erst Phase-IV-Studien zeigen können. Die vorliegenden Daten geben keine Auskunft darüber, wie sich Patienten entscheiden, die aus mehreren Sub-

stanzen wählen können. Zusammenfassend handelt es sich um eine interessante Post-hoc-Studie, die Hoffnung macht, dass Lasmiditan eine Migräne lindert, wenn Triptane nicht eingesetzt werden können oder keine Wirkung zeigen.

Heiko Pohl, Zürich

## Literatur

- [1] Nelson D et al. Cephalalgia 2010; 30(10): 1159–69
- [2] Ashina M et al. Cephalalgia 2021; 41(3): 294–304
- [3] Goadsby P et al. Brain 2019; 142(7): 1894–1904
- [4] Kuca B et al. Neurology 2018; 91(24): e2222–e2232
- [5] Reuter U et al. Cephalalgia 2021. 3331024211048507
- [6] Dodick D. Headache 2005; 45(2): 156–62

## Perimenstruelle Migräneattacken sind länger und schwerer als nicht perimenstruelle Migräneattacken

\*\*\* van Casteren DS, et al. Comparing perimenstrual and non-perimenstrual migraine attacks using an e-diary. Neurology 2021; 97: e1661–e1671

### Hintergrund

Eine Reihe tagebuchbasierter epidemiologischer Studien zeigten, dass Migräneattacken, die perimenstruell auftreten, signifikant länger dauern [1] und schwerer [2] sind, zudem häufiger von Erbrechen [3] begleitet werden, geringer auf die Akutmedikation ansprechen [1, 2] und insgesamt deutlich beeinträchtigender [4] sind als Attacken ohne Korrelation zur Menstruation. Die vorliegende, niederländische, longitudinale prospektive Kohortenstudie beschäftigt sich mit den Charakteristika perimenstrueller und nicht perimenstrueller Migräneattacken sowohl bei Patientinnen mit MRM (menstrually related migraine) und nicht-MRM und beurteilt darüber hinaus die Beziehung zu einem eventuell vorhandenen perimenstruellen Syndrom (PMS).

### Zusammenfassung

Die Patientenrekrutierung erfolgte 2-stufig mit Hilfe eines von der Universität Leiden validierten Fragebogens. Von den 901 Patientinnen, die die Screening Kriterien erfüllten, also weder schwanger noch stillend oder postmenopausal waren, füllten 500 Patientinnen das elektronische (e-) Tagebuch für mindestens einen Monat aus, 396 Patientinnen lieferten Daten von 3 Menstruationszyklen. Die Diagnose Migräne wurde mit Hilfe eines validierten Fragebogens, der auf den Kriterien der internationalen Klassifikation für Kopfschmerzkrankungen (ICHD-3) basiert, gestellt. Die endgültige Diagnosestellung erfolgte durch einen neurologischen Assistenzarzt nach Konsultation eines Kopfschmerzspezialisten. Täglich um 9 Uhr wurden die Studienteilnehmerinnen erinnert, das e-Tagebuch mit 6 bis 31 Fragen (je nachdem, ob eine Migräneattacke aufgetreten war oder nicht) auszufüllen. Es wurden weitere 5 Fragen zur Menstruation, wenn vorhanden, und zu einem eventuellen PMS (perimenstruellen Syndrom) basierend auf der DRSP-Skala (Daily Record of Severity of Problems), gestellt. Das PMS wurde nur bei Frauen, die Daten von 3 Zyklen lieferten, berücksichtigt.

Perimenstruelle Attacken dauerten (unter Einbeziehung migränefreier Zeit von < 24 Stunden) im Mittel 20 Stunden, nicht perimenstruelle Attacken hingegen 16 Stunden. Nach Korrektur von Störfaktoren, wie chronische Migräne, MOH (medication overuse headache) und Verwendung oraler kombinierter Kontrazeptiva dauerten die perimenstruellen Attacken 35% länger. Wenn die schmerzfreie Zeit auf bis zu 48 Stunden ausgedehnt wurde, dauerten die perimenstruellen Attacken sogar 85% länger. Auch trat bei der Akuttherapie perimenstrueller Attacken trotz vergleichbarer Schmerzfremheit nach 2 Stunden, häufiger ein Wiederkehrkopfschmerz auf, der Triptangebrauch war höher, die Schmerzbeiwältigung schlechter, die Attackenintensität höher und die Foto- und Fonophobie stärker ausgeprägt. Nausea und Erbrechen hingegen traten gleich häufig auf. In Subgruppenanalysen zeigte sich, dass der Unterschied zwischen perimenstruellen und nicht perimenstruellen Attacken bei den Frauen mit MRM ausgeprägter war als bei Patientinnen mit nicht-MRM. Bei Frauen mit natürlichem Menstruationszyklus war die Attackendauer von perimenstruellen Attacken 31% län-

ger im Vergleich zu nicht perimenstruellen Attacken bei migränefreier Zeit < 24 h und 79 % länger bei migränefreier Zeit bis 48 h.

## Kommentar

Diese Studie mit einer relativ hohen Patientenzahl verwendete ein elektronisches Tagebuch, wobei die Patienten jeden Tag erinnert wurden, Daten der letzten 24 Stunden einzutragen, falls notwendig wurden sie noch weitere Male ans Ausfüllen erinnert. Ein Zeitschloss nach 6 Tagen verhinderte, dass die Patienten erst am Ende der Studie das Tagebuch ausfüllten und sich dann möglicherweise nur mehr bruchstückhaft oder gar falsch an die Migräneattacken erinnerten. Obwohl die Studie sorgfältig geplant und durchgeführt wurde, ist der Erkenntniszuwachs insgesamt nur gering, da

bereits mehrere Studien, dieselben Fragen bearbeiteten und zu sehr ähnlichen Ergebnissen kamen. Da perimenstruelle Attacken länger dauern und stärker sind, ist es nicht überraschend, sondern eher zu erwarten, dass die Beeinträchtigung durch diese Attacken höher ist.

Gabriele Sixt, Bozen

## Literatur

- [1] Granello F et al. Headache 1993; 33: 385–389
- [2] Couturier EG et al. Cephalalgia 2003; 23: 302–308
- [3] Mac Gregor, Hackshaw A. Neurology 2004; 63: 351–353
- [4] Dowson AJ et al. Headache 2005; 45: 277–282

## 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

Sie wird dabei unterstützt von Dr. Thomas Dresler, Tübingen (Bereich Psychologie und Kopfschmerz), PD Dr. Gudrun Goßrau, Dresden (Bereich Kopfschmerz bei Kindern und Jugendlichen) und Dr. Katharina Kamm, München (Bereich Clusterkopfschmerz).

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