



Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

Kopfschmerz News

CGRP-Antikörper bei Migräne

Der humanisierte CGRP-Antikörper Fremanezumab ist in der Prophylaxe der episodischen Migräne wirksam und zeichnet sich durch ein geringes Nebenwirkungsprofil aus.

**** Dodick DW et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine. JAMA 2018; 319: 1999–2008.

CGRP (Calcitonin gene related peptide) spielt als hochpotenter Vasodilatator eine Schlüsselrolle bei der neurovaskulären Entzündung, dem pathophysiologischen Korrelat der akuten Migräneattacke. Bei Patienten mit chronischer Migräne ist CGRP dauerhaft erhöht. Mit der Entwicklung von Antikörpern, die sich direkt gegen CGRP bzw. dessen Rezeptor richten, wurden nun erstmals Medikamente zur Prophylaxe der Migräne entwickelt, die direkt in den Stoffwechsel eines Botenstoffs der neurovaskulären Entzündung eingreifen.

Zusammenfassung

Bei der Studie handelt es sich um eine 3-armige, prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-III-Multicenterstudie, die die vorbeugende Wirkung von Fremanezumab bei der episodischen Migräne prüft. Über einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten wurde die monatliche Gabe (225 mg Fremanezumab s.c.) mit der einmaligen Gabe in höherer Dosierung (675 mg s.c.) und Placebo verglichen. Es wurden 875 Patienten (> 80% Frauen) im Alter zwischen 18 und 70 Jahren (mittleres Alter um 42 Jahre) mit durchschnittlich 9,1 Migränetaagen nach einer Screeningphase rekrutiert. Die Patienten hatten im MIDAS (Migraine disability score) in allen 3 Armen der Studie eine hohe Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz (im Mittel über alle 3 Gruppen 39 Punkte). Patienten, die in der Vergangenheit auf mehr als 2 prophylaktische Substanzen nicht angesprochen hatten, waren ausgeschlossen. Etwa 20% des Kollektivs durfte eine bestehende stabile Migräneprophylaxe weiterführen.

Ergebnisse

791 Patienten schlossen die Studie ab. Beide Fremanezumab-Dosierungen erreichten den primären Endpunkt mit Nachweis einer signifikanten Reduktion der mittleren monatlichen Migränetaage im Vergleich zur Baseline: Bei monatlicher Fremanezumab-Gabe wurde eine Reduktion der Migränetaage von 8,9 auf 4,9, und bei einmaliger Antikörper-Gabe von 9,2 auf 5,3 erreicht. In der Placebogruppe nahmen die Migränetaage von 9,1 auf 6,5 ab. Ein signifikanter Rückgang der Migränetaage konnte bereits nach 4 Wochen gezeigt werden und die Wirkung zeigte in den folgenden 2 Monaten eine weiter leicht steigende Tendenz. Der sekundäre Endpunkt mit Nachweis einer mindestens 50%igen Reduktion der mittleren Zahl der Migräneattacken während der 12-wöchigen Behandlungsperiode wurde bei monatlicher Antikörper-Gabe bei 47,7% der Patienten und bei einmaliger Antikörper-Gabe bei 44,4% erreicht, dagegen in der Placebogruppe nur bei 27,9% der Patienten. Die Patienten, die mit Verum behandelt wurden, zeigten einen signifikant höheren Rückgang der Beeinträchtigung im MIDAS (um 24,6 und 23 Punkte bei Fremanezumab monatlich/einmalig) als die Placebogruppe (um 17,5 Punkte).

Die Verträglichkeit von Fremanezumab war sehr gut. Lediglich Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerz, Rötungen, Verhärtung der Haut) wurden in den beiden Verumgruppen etwas häufiger berichtet als unter Placebo. Andere Nebenwirkungen lagen im Placeboniveau. Veränderungen im Basislabor traten nicht auf. Der Anteil der Patienten, die die Studie wegen Nebenwirkungen beendeten, lag in der Behandlungsgruppe und in der Placebogruppe mit nur 2% gleich hoch.

Kommentar

Die Studie erfüllt alle Anforderungen einer modernen Zulassungsstudie. Sie belegt, dass Fremanezumab bei Patienten mit episodischer Migräne zu einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerztaage und zu einer signifikanten Abnahme der Beeinträchtigung durch den Kopfschmerz führt. Beachtenswert ist, dass Pa-

tienten bis zum 70. Lebensjahr rekrutiert werden konnten, was der generellen demografischen Entwicklung Rechnung trägt. Anders als bei den herkömmlichen Substanzen zur Prophylaxe war der prophylaktische Effekt bereits nach einer 4 wöchigen Behandlungsdauer nachweisbar – eine Besonderheit, die man auch bereits bei anderen CGRP-(Rezeptor)-Antikörpern beobachten konnte und die diese neue Wirkstoffgruppe offenbar auszeichnet. Die Verträglichkeit der Substanz war sehr gut mit Nebenwirkungsraten, die im Placebobereich lagen. Die gute Verträglichkeit darf nicht mit einer hohen Sicherheit verwechselt werden. Allen CGRP-(Rezeptor)-Antikörpern ist gemeinsam, dass sie selbst zwar keine Vasokonstriktion hervorrufen, möglicherweise aber im Falle einer kritischen Ischämie die kompensatorische Vasodilatationen einschränken. Die Studie liefert keine Langzeitdaten und lässt keine Rückschlüsse darauf zu, ob der Antikörper einen verlaufmodulierenden Effekt hat, der über die eigentliche Wirkdauer hinaus anhält. Die Studie lässt hoffen, dass wir bald eine weitere gut verträgliche Substanz zur Migräneprophylaxe zur Verfügung haben werden.

Stefanie Förderreuther, München

Stellenwert der Lumbalpunktion bei IIH

Die Lumbalpunktion führt bei der Mehrzahl der Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension (IIH) zu einer Besserung der Kopfschmerzen, die Verbesserung ist jedoch gering, während gleichzeitig ein relativ hohes Risiko des Auftretens eines postpunktionellen Kopfschmerzes besteht.

**** Yiangou A et al. Therapeutic lumbar puncture for headache in idiopathic intracranial hypertension: Minimal gain, is it worth the pain? Cephalalgia 2018; DOI 10.1177/0333102418782192.

Zusammenfassung

Der IIH liegt eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks ohne identifizierbare Ursache zugrunde, und sie betrifft meist übergewichtige Frauen in gebärfähigem Alter. Die Lumbalpunktion (LP) zur Messung des Liquoreröffnungsdrucks



und zum Ausschluss sekundärer Ursachen ist ein zentrales Element der diagnostischen Abklärung. Häufig werden LPs jedoch auch im Verlauf zur Erfassung des Therapieerfolges einer medikamentösen Behandlung sowie zur vorübergehenden Reduktion der Kopfschmerzen eingesetzt. Für letzteres gab es bislang keine prospektiven Daten.

Yiangou et al. untersuchten in 52 Patienten den Verlauf der Kopfschmerzen über eine Woche nach der LP. Die Studie konnte zeigen, dass 71% der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb der Woche eine leichte (–1.1 auf der VAS von 0–10) Verbesserung verspürten. Allerdings berichteten 64% auch eine Verschlechterung im Laufe der Woche verspürt zu haben, die bei 30% mit einer mittleren Zunahme der Intensität von mindestens 4 von 10 Punkten auf der VAS deutlich war. Insgesamt zeigte sich, dass diejenigen Patienten, die vor LP schwere Kopfschmerzen hatten eher zu einer Verbesserung neigten, während solche, die vor der LP schwache Kopfschmerzen hatten tendenziell zu einer Verschlechterung neigten. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe des Liquoreröffnungsdrucks und dem Ansprechen der Kopfschmerzen auf die Druckentlastung ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Kommentar

Die Ergebnisse der Studie zeigen eindrucksvoll, dass die LP zwar unerlässlich zur Diagnosestellung der IHH erforderlich ist, dass jedoch weitere LPs im Verlauf der Erkrankung wohl überlegt sein sollten, da die Annahme, dass die LP regelmäßig zu einer transienten Besserung und damit zu einer Entlastung und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führt so nicht haltbar ist, da ähnlich viele Patienten nach der LP eine erhebliche Verschlechterung zeigen, und diese in der Regel ausgeprägter ist als die mögliche Verbesserung der Kopfschmerzintensität. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse und der Tatsache, dass die wiederholten LPs für die Patienten unangenehm und schmerzhaft sind, zumal diese aufgrund des hohen Übergewichts häufig auch nicht immer leicht durchführbar sind, und der Eingriff nicht frei von potenziellen Komplikationen ist, sollten wiederholte therapeutische LPs nicht regelhaft durchgeführt werden, sondern vielmehr möglichst rasch und effektiv andere Behandlungsansätze (Gewichtsreduktion, Acetazolamid usw.) zum Einsatz kommen.

Neben diesen klinischen Überlegungen kann aufgrund der Daten hinterfragt werden, ob der IHH-assoziierte Kopfschmerz im pathophysiologischen Sinne wirklich nur eine direkte Konsequenz des erhöhten Liquordrucks ist, da zum einen die Autoren, wie schon zahlreiche andere Studien, zeigen konnten, dass direkte Korrelation zwischen der Höhe des Liquoreröffnungsdrucks und der Kopfschmerzintensität besteht. Bereits länger ist bekannt, dass die Mehrzahl der IHH-Patienten trotz effektiver Normalisierung des Liquoreröffnungsdrucks nach einem Jahr weiterhin unter persistierenden Kopfschmerzen leidet.

Jan Hoffmann, Hamburg

Kam die Migräne mit der Kälte?

Ein Polymorphismus im Gen für den Kälterezeptor TRPM8 prädisponiert für Migräne und kommt äquaturnah selten, aber in nördlichen Regionen häufig vor – hat die Natur gute Adaptation an eine kalte Umgebung mit höherem Risiko für Migräne erkaufte?

*** Key et al. Human local adaptation of the TRPM8 cold receptor along a latitudinal cline. PLOS Genetics 2018; 14(5): e1007298.

Zusammenfassung

In der Menschheitsgeschichte ist es in den letzten 50 000 Jahren zu einer Besiedelung kälterer Gegenden außerhalb von Afrika gekommen, und man weiß, dass einhergehend hiermit genetische Anpassungen aufgetreten sind. Vor diesem Hintergrund haben sich die Autoren für Veränderungen in Hinblick auf die Temperaturwahrnehmung interessiert. Konkret wurde hierzu der auf Hinterhornanglien exprimierte Kationenkanal TRPM8 (TRP cation channel subfamily M member 8) ins Auge gefasst, der als wesentlicher Sensor für Kältewahrnehmung etabliert und somit ein sehr plausibles Ziel ist. Für einen Polymorphismus (single nucleotide polymorphism, SNP) im betreffenden TRPM8-Gen (rs10166942) wurde interessanterweise in mehreren genomweiten Assoziationsstudien ein Zusammenhang mit Migräne identifiziert: Das (ältere) C-Allel schützt vor Migräne, wäh-

rend das T-Allel das Risiko erhöht, allerdings ohne dass die genauen biologischen Zusammenhänge dahinter abschließend verstanden sind. Genau dieser Polymorphismus wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht. Aus der sog. 1 000genomes Datenbank wurden die Allelfrequenzen des SNPs in verschiedenen Populationen eruiert. Dabei zeigte sich eine breitengradabhängig zunehmende Frequenz des (jüngeren) T-Allels (5% für äquatoriale Populationen bis hin zu 88% in Nordeuropa), und eingehende statistische Analysen konnten zeigen, dass dieser Effekt am besten durch den geografischen Breitengrad bzw. durch die Kombination Breitengrad plus Durchschnittstemperatur erklärbar ist. Diese Effekte konnten in Datensätzen weiterer Populationen (Simons Genome Diversity Project) bestätigt werden. Passend hier zu fand sich, dass rs10166942 zu den genomweit am stärksten differenzierten SNPs zwischen äquatorialen Populationen und beispielsweise Europäern gehört. Weitere Analysen lieferten Hinweise, dass das T-Allel zunächst in Afrika entstand und in Europa/Asien positiv selektioniert wurde, wobei die Selektionierung vor etwa 26 000 Jahren startete.

Kommentar

Es handelt sich um eine äußerst spannende und lesenswerte Arbeit, die erst auf den zweiten Blick einen Zusammenhang mit Migräne offenbart. Insgesamt ist die Arbeit, gerade für den Nichtspezialisten, methodisch-statistisch sehr anspruchsvoll und im Detail nicht ganz leicht zu durchdringen. Die umfangreichen Daten, die zu TRPM8, einem Kältesensor- und gleichzeitig einem etablierten Migräne-Risiko-Gen, vorgelegt werden, zeigen eindrucksvoll einen Zusammenhang zwischen der Frequenz des T-Allels und der geografischen Breite, wahrscheinlich als Ausdruck einer Selektion unter dem Einfluss der niedrigeren Außentemperaturen im Norden. Zu der höheren Frequenz des Migräne-Risiko-Alles in einem Kältesensorgen im Norden passen sehr gut die prinzipiell bekannten geografischen Unterschiede in der Prävalenz von Migräne (d. h. deutlich höher in Europa vs. Afrika). Auch wenn dieser Zusammenhang sehr plausibel erscheint, muss man genau an dieser Stelle an zwei Punkten einhaken, wie dies die Autoren auch selbst einräumen:

- Wie belastbar sind eigentlich die epidemiologischen Daten zur Migräneprävalenz au-



Berhalb von Europa – und muss hier womöglich ein reporting/ascertainment bias berücksichtigt werden?

- Die Effektstärke des Migräne-Risiko-SNP in TRPM8 ist, wie von Ergebnissen von genomweiten Assoziationsstudien bekannt, gering und aller Wahrscheinlichkeit isoliert betrachtet nicht ausreichend, um Prävalenzunterschiede von Migräne erschöpfend zu erklären.

Vor zu einfachen Schlussfolgerungen („Migration in kältere Gefilde verursachte Migräne“) muss man sich wahrscheinlich hüten – trotzdem eine sehr spannende Arbeit, die ein biologisch attraktives Schlaglicht auf einen wichtigen Befund der Migränegenetik wirft. Eine oft gehörte Limitation der genomweiten Datensätze ist, dass es schwerfällt, sie mit biologischen/klinischen/praktischen Befunden in Bezug zu bringen – gerade in der Richtung hat diese Arbeit einen potenziell besonderen Wert.

Tobias Freilinger, Tübingen

Migräne mit Aura als Stroke Mimic – nicht selten, nicht selten lysiert, seltener was passiert

Das Auftreten von neurologischen Fokalsymptomen als Manifestation einer Migräneaura ist bestens bekannt und das Wissen hierüber weit verbreitet. Dabei ist die Aura durch ihre langsame Entwicklung, Rückentwicklung und Dauer eigentlich gut charakterisiert, dennoch kann in der Akutversorgung ein Schlaganfall manchmal nicht sicher ausgeschlossen werden. Das vorliegende Review untersucht die Häufigkeit und klinische Relevanz der Aura als Stroke-Mimic im Rahmen eines strukturierten Reviews.

** Terrin A et al. When migraine mimics stroke: A systematic review. *Cephalalgia* 2018; doi: 10.1177/0333102418767999.

Zusammenfassung

Für dieses systematische Review wurde eine Pubmed Recherche mit den Schlüsselwörtern „Schlaganfall Mimic(s) und Migräne“ sowie „Thrombolyse und Migräne“ für den Zeitraum 1995 bis Juni 2017 durchgeführt. Primär konn-

ten 93 Arbeiten identifiziert werden, von denen letztendlich 35 ausreichende Datenqualität zur Auswertung boten. Nach Ausschluss pädiatrischer Daten und TIA Mimics erfolgte eine Aufteilung der Studien: 14 Artikel präsentierten Daten aus Notaufnahmen von Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall. 18 Arbeiten analysierten mit i.v. Thrombolyse behandelte Stroke-Mimics. Insgesamt zeigt sich, dass die Migräne hinter Epilepsie und psychiatrischen Störungen (insb. Konversionsstörung und somatoforme Störungen) die dritthäufigste Diagnose unter den Stroke Mimics ist. Den hier gesammelten Daten zufolge haben fast 2% aller Patienten, die zur Abklärung eines Schlaganfalls in eine Notaufnahme kommen, eine Migräneaura. Bezüglich der Prävalenz von Stroke-Mimics zeigt sich, dass diese in der Gruppe der lysierten Patienten seltener sind als in der Gruppe ohne Lysetherapie (6,7% vs. 12,6%, $p = 0,02$). Kein signifikanter Unterschied ergibt sich für die relative Häufigkeit der Migräneaura als Ursache für des Stroke-Mimics zwischen beiden Gruppen (17,91% vs. 12,24%; $p = 0,275$). Interessanterweise zeigt sich eine Zunahme der Migränehäufigkeit als Stroke-Mimic über die Jahre (positive Korrelation zwischen absoluter Prävalenz und Publikationsjahr). Leider bleibt die Arbeit gerade bei dem wichtigen Punkt der Sicherheit der Thrombolyse bei Stroke-Mimics bzw. Migräneaura unklar. Es wird berichtet, dass schwere Nebenwirkungen bei 6 von 582 Patienten mit Stroke-Mimics vorgekommen sind, dies würde 1% entsprechen, die Autoren geben aber 0,01% an. Die Zahlen lassen sich aus der Tabelle nicht nachvollziehen, sodass unklar ist, wo der Fehler liegt. In der größten eingeschlossenen Studie (1) mit über 5 000 Patienten wird eine Rate von 1% für schwere Nebenwirkungen der Thrombolyse bei Stroke-Mimics angegeben.

Kommentar

Die Migräneaura hat einen relevanten Stellenwert als Stroke-Mimic. Eine Haupteinschränkung der hier präsentierten Daten ist aber die erhebliche Inhomogenität der herangezogenen Studien. Bezüglich der Prävalenz von Stroke-Mimics (1,3% bis 32,6%) ergeben sich, genau wie für den relativen Anteil der Migräneaura an Stroke-Mimics (0% bis 46,9%), ganz erhebliche Unterschiede. Die Aussagekraft der berechneten Prävalenzen ist dementsprechend eingeschränkt. Dennoch sind diese im-

posant. Immerhin fast 7% der Thrombolyse werden nach den vorliegenden Daten bei Patienten ohne Schlaganfall appliziert. 18% dieser Thrombolyse werden im Rahmen einer Migräneaura verabreicht. Die Rate an schweren Nebenwirkungen ist mit (wohl) 1% für Thrombolyse bei allen Stroke-Mimics relativ gering, aber sicher nicht zu vernachlässigen, was die Wichtigkeit der akkuraten Diagnosestellung zu Vermeidung unnötiger Behandlungen unterstreicht. Enttäuschend ist, dass keine Angaben für das Vorkommen schwerer Nebenwirkungen der Thrombolyse speziell bei Patienten mit Migräneaura gemacht werden. Bei den meist jüngeren Patienten würde diese vermutlich geringer ausfallen als bei den Stroke-Mimics insgesamt.

Steffen Nägel, Essen

Literatur

1. Zinkstok et al. *Stroke* 2013; 4: 1080.

Onabotulinumtoxin A bei chronischem Clusterkopfschmerz

Die Behandlung chronischer, therapierefraktärer Clusterkopfschmerzen stellt eine Herausforderung dar. Neue Behandlungsoptionen sind deswegen willkommen, auch wenn sie nur einem Teil der Patienten einen zusätzlichen Effekt erbringen.

** Lampl C et al. OnabotulinumtoxinA in the treatment of refractory chronic cluster headache. *J Headache Pain* 2018; 19: 45.

Zusammenfassung

Etwa 20% der Clusterkopfschmerzpatienten sind von einem ganzjährigen Verlauf ohne attackenfreie Zeiten länger als 3 Monate gekennzeichnet und werden daher nach den Kriterien der aktuellen Internationalen Kopfschmerzklassifikation (ICHD) als chronische Clusterkopfschmerzen diagnostiziert. Eine Definition des chronischen, therapierefraktären Clusterkopfschmerzes fehlt in der Internationalen Klassifikation der Kopfschmerzkrankungen, deshalb wird als Einschlusskriterium in der Studie auf das Konsensuspapier der EHF verwiesen (1). In



diesem wird gefordert, dass mindestens 3 gut belegt wirksame Substanzen zuvor versucht werden sollten, bevor ein Clusterkopfschmerz als therapierefraktär klassifiziert werden kann. Die Autoren behandelten add on zur individuellen, bestehenden Prophylaxe 19 Patienten mit Onabotulinumtoxin A nach dem PREEEMPT-Behandlungsschema zur Therapie der chronischen Migräne je 2-mal mit 155 Einheiten im Abstand von 3 Monaten. Angaben zur Vorbehandlung finden sich in einer Tabelle. In der Baseline und während der Behandlungsphase wurden Kopfschmerztage, die Kopfschmerzdauer pro Tag und die Schmerzintensität erfasst. Die Attackendauer wurde dabei von den Studienteilnehmern mit einer Stoppuhr registriert. Erfasst wurden die kopfschmerzbezogene Beeinträchtigung gemessen mit dem Headache Impact Test-6 (HIT-6) und Angst und Depressivität mit dem Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Als primäre Endpunkte werden die Anzahl der Kopfschmerztage, die Anzahl der Minuten mit Kopfschmerz und eine mehr als 50%ige Reduktion der Kopfschmerzen genannt. Als sekundäre Endpunkte eine Kopfschmerzreduktion (in Minuten) zwischen 30 und 50%, eine Veränderung der Schmerzintensität, Veränderungen in HIT-6 und HADS sowie im Bedarf von Akutmedikation und Prophylaxe.

Zwei Studienteilnehmer wurden im Verlauf ausgeschlossen, sodass zur Auswertung Daten von 17 Teilnehmern zur Verfügung standen. 10 von 17 (58,8%) erreichten eine $\geq 50\%$ ige Verbesserung, 3 Studienteilnehmer wurden komplett attackenfrei, 5 Studienteilnehmer konnten die Attackenminuten zwischen 30 und 50% reduzieren, die Schmerzintensität wurde ebenfalls signifikant reduziert. Nur 2 Studienteilnehmer hatten keinen Benefit von der Behandlung. Der HIT-6-Score ging im Mittel um 12,7 Punkte zurück, im HADS-A fand sich eine Reduktion um im Mittel 2,2 und im HADS-D im Mittel um 3,2 Punkte.

Bei 7 Studienteilnehmern wurden unerwünschte Ereignisse berichtet, alle wurden als mild klassifiziert, 4-mal kam es zur Ptose, 3-mal nach der Behandlung zur vorübergehenden Kopfschmerzzunahme. 6 Teilnehmer konnten die prophylaktische Medikation beenden, 4 weitere reduzieren.

Kommentar

Die Studie zeigt beeindruckende Ergebnisse, die deutlich besser sind als in der Arbeit von Sostak et al. berichtet, in der aber auch nur mit 50 Einheiten Botulinumtoxin behandelt wurde (2). Interessant wäre gewesen zu erfahren, nach welcher Zeit die Verbesserungen bei den Studienteilnehmern auftraten.

Leider findet sich keine Aussage zum Bedarf an Akutmedikation vor und nach der Botulinumtoxintherapie, obwohl diese ein wesentlicher Endpunkt ist. Der primäre Endpunkt der Kopfschmerzminuten ist ungewöhnlich, um ihn einschätzen zu können, habe ich einen Taschenrechner gebraucht. Entsprechend der Guidelines der IHS für klinische Studien sollte die Attackenfrequenz pro Woche als Endpunkt berichtet werden, diese fehlt (3). Positiv hervorzuheben in dieser Studie ist die Messung von kopfschmerzbezogener Beeinträchtigung mittels dem HIT-6 sowie die Beeinträchtigung der Psyche in den Bereichen Angst und Depression mit dem HADS. Die in diesen Parametern berichteten Veränderungen sind nicht nur statistisch, sondern insbesondere beim HIT-6 groß und von klinischer Relevanz.

Bezüglich der Vormedikation verwundert der häufige Einsatz von Propranolol und Amitriptylin, diese Substanzen sind zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes weder wirksam noch indiziert. Leider führen die Autoren hierzu nichts aus, es könnte sich um ein spezifisches Problem der Patientenversorgung in Österreich handeln. Von beiden Substanzen ist bei einer zeitgleichen Behandlung mit Verapamil aufgrund der möglichen EKG-Veränderungen eher abzuraten. Zusätzlich fällt die mit 450 mg/die bei den meisten Teilnehmern eher niedrige Maximaldosierung von Lithium auf, die bei normalgewichtigen Männern wahrscheinlich nicht ausreicht, um Serumspiegel im therapeutischen Bereich zu erreichen. Hier hätte man sich die Angabe der Serumspiegel gewünscht. Zusammenfassend wird nicht ganz klar, ob die Kriterien für einen chronischen therapierefraktären Clusterkopfschmerz nach (1) tatsächlich bei allen Teilnehmern erfüllt sind. Auch hätte man sich gewünscht zu sehen, welche prophylaktische Medikation tatsächlich neben der Botulinumtoxinbehandlung während der Studie fortgeführt wurde.

Einige weitere kritische Punkte sind anzumerken. Ein Sponsor wird für die Studie nicht angegeben, die Autoren geben an, keine Inte-

ressenkonflikte zu haben und unter der in der Publikation angegebenen EudraCT-Nummer ist die Studie im zugehörigen Studienregister nicht zu finden. Gemeinsam mit den fehlenden Angaben zum Gebrauch an Akutmedikation verdichtet sich der Eindruck eines oberflächlichen Reviewverfahren beim *The Journal of Headache and Pain*.

Die zentrale Schlussfolgerung, dass eine plazebokontrollierte, multizentrische Studie notwendig ist, um zu entscheiden, ob Botulinumtoxin eine etablierte Therapie beim Clusterkopfschmerz werden kann, ist dringend zu unterstützen. Hinweise wie aus der Arbeit von Lampl et al. und der Publikation der Münchner Arbeitsgruppe liegen ausreichend vor. Alternativ sollte versucht werden, mit diesen Daten einen Off-label-Gebrauch in Deutschland beim GBA zu beantragen. Eine 2-malige Behandlung sollte ausreichen, zu entscheiden, ob dies beim individuellen Betroffenen eine wirkliche längerfristige Behandlungsoption darstellt. Weitere offene, für eindeutige Aussagen zu kleine Studien sollten nicht mehr durchgeführt werden.

Charly Gaul, Königstein

Literatur

1. Mitsikostas DD et al. *J Headache Pain* 2014; 15: 79.
2. Sostak P et al. *J Headache Pain* 2007; 8: 236–41.
3. Lipton RB et al. *Cephalalgia* 1995; 15: 452–62.

***** 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
 Marchioninistr. 15, 81377 München
 Tel. 089/440073907
 ruth.ruscheweyh@med.uni-muenchen.de