

Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

Kopfschmerz News

Liebe Leserin, lieber Leser, mit der September-Ausgabe werden die Kopfschmerz News der DMKG in der *Nervenheilkunde* ein Jahr alt. Seit dem Start letztes Jahr sind bereits 53 Besprechungen aktueller Artikel auf dem Gebiet der Kopf- und Gesichtsschmerzen erschienen, immer bestehend aus einer kurzen Zusammenfassung des Inhalts, gefolgt von einem Kommentar, der die Ergebnisse in den klinischen und wissenschaftlichen Zusammenhang einordnet. Zu diesem Erfolg haben viele Menschen beigetragen. Ich möchte mich zunächst bei Stefan Evers, Schriftleiter der *Nervenheilkunde*, für die Initiierung der neuen Kopfschmerz News bedanken und beim Schattauer-Verlag und nachfolgend beim Thieme-Verlag für die angenehme und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Ganz besonderer Dank gebührt jedoch den Autoren, von denen manche im letzten Jahr bereits fünf Besprechungen beigetragen haben, bisher alle unentgeltlich. Dies zeugt von einem wirklich außergewöhnlichen Engagement für die Sache Kopfschmerz! Die Autoren möchte ich daher hier namentlich erwähnen (in alphabetischer Reihenfolge): Thomas Dresler, Tübingen; Monika Empl, München; Stefan Evers, Copenbrügge; Stefanie Förderreuther, München; Tobias Freilinger, Tübingen; Andreas Gantenbein, Bad Zurzach; Charly Gaul, Königstein; Dagny Holle-Lee, Essen; Heike Israel-Willner, Berlin; Katharina Kamm, München; Zaza Katsarava, Unna; Torsten Kraya, Halle; Peter Kropp, Rostock; Karl Messlinger, Erlangen; Steffen Nägel, Essen; Lars Neeb, Berlin; Mark Obermann, Seesen; Franz Riederer, Wien; Ruth Ruscheweyh, München; Christoph Schanckin, Bern; Gabriele Johanna Sixt, Bozen; Kasja Solbach, Essen; Andreas Straube, München.

Ich hoffe, Sie finden die Lektüre der Kopfschmerz News anregend und informativ. Wie immer stehe ich für Rückmeldungen, Kritik und Vorschläge, sowie auch Beiträge in Eigeninitiative gerne zur Verfügung!

Mit herzlichen Grüßen,
Ruth Ruscheweyh

Timolol-Augentropfen wirken nicht in der Behandlung von akuten Migräneattacken

** Cossack M, Nabrinsky E, Turner H, Abraham A, Gratton S. Timolol Eyedrops in the Treatment of Acute Migraine Attacks: A Randomized Crossover Study. *JAMA Neurol* 2018. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0970.

Zusammenfassung

Die Kollegen aus Kansas gehen von der Annahme aus, dass die verzögerte Resorption und damit auch erst das relativ späte Erreichen von wirksamen Plasmaspiegeln von oral verabreichten Betablockern verhindert, dass diese auch in der Akuttherapie der Migräne wirksam sind. Sie führten daher eine Pilotstudie mit 10 Patienten durch. Timolol ist ein in der Augenheilkunde bei Glaukom häufig verwendeter topisch am Auge eingesetzter Betablocker, der zu einer sehr raschen Absorption führt. Zehn Patienten wurden über 4 Monate entweder mit Timolol (0,5% ein Tropfen in jedes Auge, Wiederholung nach 30 Minuten) oder künstlichen Tränen behandelt. Nach 2 Monaten wurde das Behandlungsregime bei jedem Patienten gewechselt, so dass jeder Patient seine eigene Kontrolle war (cross-over). Die Patienten führten einen Schmerzkalendar und klassifizierten die Migräneattacken auf einer 4-gliedrigen-Skala (ähnlich der Bewertung von Triptanen). Daneben gaben sie noch eine globale Einschätzung über die Therapie ab. Vier Patienten fanden Timolol effektiver, ein Patient Plazebo. In 78% der mit Timolol behandelten Attacken kam es innerhalb von 2h zu einer Besserung bis zum Level kein Schmerz bzw. milder Schmerz verglichen zu 67% unter Plazebo. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien. Die eingesetzte Timolol-Dosierung entspricht etwa einer Dosis von 1 mg Timolol pro Attacke (zur Migräneprophylaxe eingesetzte Dosierung: 10–30 mg täglich oral). Die Autoren sehen eine Rechtfertigung für eine weiterführende Studie zum Einsatz von Timolol in der Akuttherapie der



Foto: ©privat

Priv.-Doz. Dr. Ruth Ruscheweyh, Kopfschmerzambulanz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum der Universität München

Migräne und geben eine Fallzahlschätzung für eine solche konfirmatorische Studie.

Kommentar

Die Schlussfolgerung der Autoren, dass Timolol wirksam in der Akutbehandlung ist, ist nicht nachzuvollziehen, da die Studie bezüglich des getesteten Parameters negativ ist ($p = 0,26$). Diese gilt auch deshalb, weil eine wirkliche Verblindung nicht bestand, da die Timolol AT zu einer stärkeren Bindehautreizung führten als die künstlichen Tränen, was zu einer Entblindung und daher möglicherweise verstärktem Placeboeffekt bei Timolol sprechen könnte. Letztlich lässt sich aus der Studie keine Akutwirkung von Timolol bei der Migräne ableiten.

Generell wird bei Wirkung von Betablockern in der Migräneprophylaxe von einer Wirkung auf die Erregbarkeit von kortikalen Neuronen ausgegangen (1), also auf die vermutete Auslösung der Schmerzattacke und nicht auf die physiologischen Mechanismen des Schmerzes an sich. Ein Weg, die Hypothese der Autoren direkter zu testen, wäre die i.v. Gabe von Metoprolol (welches ja auf Intensivstationen regelmäßig eingesetzt wird) bei einer Migräneattacke im Vergleich zu einem Placebo. Solche Daten liegen aber bisher nicht vor.

Andreas Straube, München

Literatur

1. Richter F, Mikulik O, Ebersberger A, Schaible HG. Noradrenergic agonists and antagonists influence migration of cortical spreading depression in rat—a possible mechanism of migraine prophylaxis and prevention of postischemic neuronal damage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25(9): 1225–35.

Einfluss von Erenumab (AMG334) auf Blutdruckveränderungen unter Sumatriptan

Die Komedikation von Erenumab und Sumatriptan hat keinen additiven Effekt auf den Ruhe-Blutdruck oder die Pharmakokinetik von Sumatriptan bei gesunden Probanden.

*** de Hoon J, van Hecken A, Vandermeulen C, Herbots M, Kubo Y, Lee E, Eisele O, Vargas G, Gabriel K. Phase I, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effects of erenumab (AMG334) and concomitant sumatriptan on blood pressure in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2018; doi: 10.1177/0333102418776017.

Zusammenfassung

Erenumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den CGRP-Rezeptor bindet und diesen hemmt. Triptane haben als Agonisten am Serotonin-(5HT)-1B-Rezeptor potenziell periphere vasokonstriktive Eigenschaften. Beide Substanzen stellen vielversprechende Ansätze bzw. etablierte Verfahren in der Behandlung von Migräne dar, sodass die Effekte einer Komedikation wichtige Sicherheitsfragen für Migränepatienten beinhaltet. Die Studie untersucht den Einfluss einer Kombinationstherapie von Erenumab und Sumatriptan auf den Ruhe-Blutdruck sowie die Pharmakokinetik von Sumatriptan bei gesunden Probanden.

Dazu wurden 34 gesunde Probanden (18–55 Jahre, Mittel 28 Jahre, 30% Frauen, 70% Männer, BMI 23,7 kg/m²), die explizit nicht an Bluthochdruck (Ruhe-Blutdruck systolisch 122 mmHg, diastolisch 88 mmHg) oder anderen kardialen Erkrankungen litten, im Verhältnis 1:2 in 2 Gruppen randomisiert. Gruppe A erhielt in zwei Zyklen jeweils eine Placeboinfusion und am Folgetag 12 mg Sumatriptan s.c. (2 Einzelinjektionen à 6 mg im Abstand von 1 Stunde). Die beiden Behandlungszyklen waren durch eine ‚Wash-out‘-Phase von 2 Tagen unterbrochen. Gruppe B erhielt im ersten Zyklus eine Placeboinfusion und am Folgetag 12 mg Sumatriptan s.c. (2 Einzelinjektionen à 6 mg im Abstand von 1 Stunde), an Tag 4 140 mg Erenumab i.v. und am Folgetag 12 mg Sumatriptan s.c. (2 Einzelinjektionen à 6 mg im

Abstand von 1 Stunde). Beide Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Kofaktoren Alter, Geschlecht, BMI und Baseline-Blutdruck nicht.

Der primäre Endpunkt war der zeitbezogene Durchschnittswert des mittleren arteriellen Blutdrucks sowie des systolischen und des diastolischen Wertes innerhalb der ersten 2,5 Stunden nach Sumatriptangabe. Sekundäre Parameter waren pharmakokinetische Parameter für Sumatriptan (t_{max}, C_{max}, AUC, AUC_{6hr}, AUC_∞), Vitalzeichen, EKG, körperliche Untersuchung, Labortests, unerwünschte Ereignisse (AE) und anti-Erenumab Antikörper.

In den Ergebnissen zeigte sich kein signifikanter Unterschied des zeitbezogenen mittleren arteriellen Blutdrucks zwischen der Placebo/Sumatriptan-Kondition und der Erenumab/Sumatriptan-Kondition. Hinsichtlich der sekundären Parameter ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in beiden Behandlungsgruppen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Benommenheit, Parästhesien, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen, die in beiden Gruppen gleich häufig auftraten.

Kommentar

Die Studie zeigt, dass die Gabe des CGRP-Rezeptor-Antikörpers Erenumab keinen zusätzlichen Einfluss auf die Sumatriptan-induzierten Blutdruckveränderungen bei gesunden Probanden hat. Diese Ergebnisse sind wichtig, da CGRP einer der potentesten Vasodilatoren ist und daher die Blockade dieser Funktion potentiell Einfluss auf die Blutdruckregulation in bestimmten Situationen haben kann. Darüber hinaus konnte die Studie zeigen, dass die Pharmakokinetik von Sumatriptan durch Erenumab nicht beeinflusst wird.

Die Studie ist insofern wichtig, da sie mögliche Interaktionen von Medikamenten, die in der Migränebehandlung eingesetzt werden, untersucht und daher wichtige Sicherheitsfragen adressiert. Die Ergebnisse sind jedoch nicht vollständig übertragbar. Weitere Studien sind notwendig, um diese Ergebnisse auch in der Patientengruppe der Migränepatienten und außerhalb der Ruhebedingung zu bestätigen. Schwachpunkt der Studie ist darüber hinaus der hohe Anteil junger Männer im Patientenkollektiv. Im klinischen Alltag kommt eine Prophylaxetherapie jedoch eher für Frauen mittleren Alters in Frage.

Heike Israel-Willner, Berlin

Metoprolol und trigeminale Schmerzprozessierung

Das Migräneprophylaktikum Metoprolol hat weder klinisch noch in der funktionellen Bildgebung einen Effekt auf die trigeminale Schmerzprozessierung.

*** Hebestreit JM, May A. The enigma of site of action of migraine preventives: no effect of metoprolol on trigeminal pain processing in patients and healthy controls. *J Headache Pain* 2017; 18: 116.

Zusammenfassung

In dieser Studie am Menschen wurde der Effekt von Metoprolol auf die trigeminale Schmerzverarbeitung untersucht. Die Autoren untersuchten 19 Migränepatienten und 26 Kontrollen zu jeweils 2 Zeitpunkten mit einem bereits etablierten Verfahren zur psychophysischen und bildgebenden Beurteilung trigeminaler Reizung: in Gesunden nach Gabe von Placebo und nach einmaliger Gabe von Metoprolol; in Migränepatienten vor Beginn einer Migräneprophylaxe mit Metoprolol und nach drei Monaten prophylaktischer Einnahme. Die Bildgebung bestand aus einer fMRI-Untersuchung mit trigeminaler Reizung durch Ammoniak im Vergleich zu den Kontrollen olfaktorische Reizung (Rosenduft) bzw. keine Reizung (Luft).

Metoprolol hatte keinen Einfluss auf die trigeminale Schmerzverarbeitung der Probanden, und auch bildgebend fand sich kein Unterschied der zentralen trigeminalen Schmerzprozessierung durch Metoprolol.

Die Autoren schließen daraus, dass der migräneprophylaktische Effekt von Metoprolol nicht über eine zentrale Modulation der trigeminalen Schmerzverarbeitung läuft, sondern möglicherweise über einen peripheren Mechanismus.

Kommentar

Dies ist eine wichtige Arbeit im Menschen zur Untersuchung des Wirkmechanismus klassischer Migräneprophylaktika. Die Patienten wurden interiktal, d. h. zwischen den Attacken untersucht. Die Studie geht damit von der Überlegung aus, dass Migräne eine (auch interiktal vorhandene) Störung der trigeminalen Schmerzverarbeitung ist. Die weitere Annah-

me ist allerdings, dass Migräneprophylaktika diese Störung der trigeminalen Schmerzverarbeitung modulieren, und dass sich diese Modulation auch interiktal nachweisen lässt. In der sauber durchgeführten, technisch sehr anspruchsvollen Studie konnte diese Modulation für Metoprolol nicht nachgewiesen werden. Die Autoren schließen daraus, dass Metoprolol nicht zentral, sondern eher peripher, d. h. über den systemischen Effekt z. B. auf das kardiovaskuläre System wirkt. Das ist ein wichtiger Baustein für unser Verständnis der Migräneprophylaxe.

Leider wird aber die alternative, evtl. nahe- liegendere Schlussfolgerung nicht diskutiert: dass Prophylaxe zwar die Häufigkeit der episodischen trigeminalen Schmerzverarbeitungsstörung (d. h. der Migräneattacke) reduziert, nicht aber die trigeminale Schmerzverarbeitung an sich, weder zwischen den Attacken noch innerhalb der Kopfschmerzattacken. Letzteres wurde in der Studie nicht untersucht.

Ein zentraler Effekt von Betablockern wird, wie die Autoren auch in der Einleitung schreiben, bereits durch elektrophysiologische Untersuchungen unterstützt, die Hinweise auf eine Modulation der kortikalen Exzitabilität liefern.

Die Bedeutung der Arbeit liegt damit v. a. in dem Versuch, am Menschen die Funktionsweise von Migräneprophylaktika zu untersuchen. Interessant wäre es tatsächlich, wenn man für andere Prophylaktika, wie in der explorativen unkorrigierten Analyse für Metoprolol angedeutet, eine Modulation der interiktalen trigeminalen Schmerzverarbeitung zeigen könnte. Entsprechende Studien dazu fehlen allerdings.

Christoph Schankin, Bern

Triptane und das Serotonin-Syndrom

Ein Serotonin-Syndrom ist bei gleichzeitiger Verschreibung von Triptanen und SSRI/SNRI selten, und nicht häufiger als bei Monotherapie mit SSRI/SNRI

**** Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of coprescription of triptan antimigraine drugs and selective serotonin reuptake inhibitor or selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants with serotonin syndrome. *JAMA Neurology* 2018; 75: 566–572.

Zusammenfassung

Das Serotonin-Syndrom ist eine gefürchtete Komplikation bei der Einnahme von serotonerger Substanzen. Es ist vor allem bei den sogenannten Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI/SNRI) in der Depressionsbehandlung beschrieben worden. Auch für die Triptane als Serotonin-Agonisten besteht die theoretische Möglichkeit, ein Serotonin-Syndrom auszulösen. In dieser US-amerikanischen Studie mit Krankenkassendaten wurde untersucht, wie häufig Triptane und SSRI/SNRI gleichzeitig verschrieben worden sind und wie häufig ein Serotonin-Syndrom anschließend diagnostiziert wurde. Hintergrund ist auch, dass im Jahr 2006 die FDA einen Warnhinweis für die gleichzeitige Verschreibung beider Substanzen herausgegeben hat. Insgesamt wurden 47 968 Datensätze von Patienten mit einer Triptanverordnung analysiert. Eine gleichzeitige Verschreibung von SSRI/SNRI und Triptanen trat bei 19 071 Patienten auf. Bei insgesamt 17 Patienten wurde ein Serotonin-Syndrom vermutet bzw. weiter abgeklärt, nur bei 2 Patienten bestätigte sich der Verdacht sicher. Die Inzidenzrate eines wahrscheinlichen und eines sicheren Serotonin-Syndroms lag bei 2,3 und 0,6 auf 10 000 Patientenjahre. Über den Beobachtungszeitraum von 2001 bis 2014 änderte sich die Häufigkeit der gleichzeitigen Verschreibung von Triptanen und SSRI/SNRI nicht.

Kommentar

Das Serotonin-Syndrom als Folge einer Triptaneinnahme wurde von Beginn der Triptanära an diskutiert, jedoch nie sicher gezeigt; es existieren nur Fallberichte über einen möglichen Zusammenhang. Als Vorsichtsmaßnahme sollen Triptane daher zumindest nicht zusammen mit SSRI/SNRI verordnet werden. Dies findet sich auch in deutschen Beipackzetteln. Diese Studie untersucht jedoch zum ersten Mal systematisch, ob ein solcher Zusammenhang überhaupt besteht. Die Ergebnisse sind eindeutig. Die Häufigkeit eines Serotonin-Syndroms bei Patienten mit der gleichzeitigen Verschreibung von einem Triptan und einem SSRI/SNRI war sogar geringer als dessen Häufigkeit bei Patienten, die nur ein SSRI/SNRI einnehmen. Interessant ist an der Studie auch, dass die Veröffentlichung des entsprechenden Warnhinweises durch die FDA im Jahr 2006 zu keinerlei Veränderung des Verschreibungsver-

haltens geführt hat. Die Autoren der Studie fordern dementsprechend auch, dass der Warnhinweis wieder zurückgenommen werden sollte. Kritikpunkte an dieser Studie sind die bei dieser Methodik üblichen. So wird von Verschreibungen auf die tatsächliche Einnahme zurückgeschlossen. Es kann aber sein, dass viele Patienten die verschriebenen Medikamente gar nicht eingenommen haben. Weiterhin kann es sein, dass ein Serotonin-Syndrom nicht erkannt und daher auch nicht kodiert worden ist. Bei der Seltenheit dieses Syndroms, wäre das durchaus plausibel. Bemerkenswert ist jedoch, dass das Serotonin-Syndrom bei den Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Triptanen und SSRI/SNRI nicht häufiger auftrat als nur bei der Einnahme von SSRI/SNRI. So kann zumindest geschlossen werden, dass Triptane das Risiko für ein Serotonin-Syndrom durch SSRI/SNRI nicht erhöhen.

Stefan Evers, Copenbrügge

Clusterkopfschmerzen und die Wirksamkeit der Stimulation des Ganglion sphenopalatinum (SPG)

In der folgenden Arbeit werden die Ergebnisse der Registerstudie Pathway R-1 zur SPG-Stimulation bei Patienten mit Clusterkopfschmerz vorgestellt.

**** Barloese M, Petersen A, Stude P, Jürgens T, Jensen RH, May A. Sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache, results from a large, open-label European registry. *J Headache Pain* 2018; 19: 6.

Zusammenfassung

Clusterkopfschmerzen sind eine primäre Kopfschmerzkrankung die mit einer schweren Beeinträchtigung für die Betroffenen einhergeht. Ein episodischer Verlauf (episodic cluster headache, ECH, mit Attacken Freiheit für mehr als 1 Monat) besteht bei 85% der Patienten, geht aber bei einem Teil im Verlauf in einen chronischen Verlauf (CCH) über. Hinsichtlich therapeutischer Optionen wird zwischen der

Akut- und prophylaktischen Therapie unterschieden. Ungefähr 1% der Patienten gelten als therapierefraktär. Für diese Patienten kann die invasive Neurostimulation hilfreich sein, wobei die Tiefenhirnstimulation, die Occipitalnervstimulation und die Stimulation des Ganglion sphenopalatinum (SPG) unterschieden werden. Bei der SPG-Stimulation wird eine transkutan stimulierbare Elektrode am Ganglion sphenopalatinum implantiert. Die Stimulation erfolgt dann über Induktion mittels eines externen Geräts, das an die Wange gehalten wird, wobei individuell die Stimulationsparameter angepasst werden können. Für die SPG-Stimulation existieren bereits Daten die einen positiven Therapieeffekt sowohl bei der Akuttherapie als auch bei der Prophylaxe zeigten.

In der hier besprochenen prospektiven Open-label-Studie über 12 Monate wurde bei 97 Patienten (88 CCH, 9 ECH) ein Stimulator implantiert. Die Patienten sollten den Effekt der Stimulation dokumentieren. Bei klinischen Visiten wurde die Attackenfrequenz, Nutzung der Prophylaxe und Akutmedikation sowie der HIT-6 und SF-32v2 erhoben. Als Responder hinsichtlich der Frequenz galt eine Reduktion der Attacken um $\geq 50\%$, Akut-Responder $\geq 50\%$ der Attacken erfolgreich behandeln, HIT-6-Responder eine Verbesserung um $\geq 2,3$ Punkte zeigen sowie SF-36-Responder eine Verbesserung um ≥ 4 Einheiten in einem der beiden Unterscores, relativ zur Baseline. 85 Patienten (78 CCH, 7 ECH) wurden für die Effektivität nach 12 Monaten ausgewertet. Insgesamt 68% aller Patienten waren Responder (d. h. Frequenz- und/oder Akut-Responder). 55% der CCH waren Frequenz-Responder und 32% aller Patienten waren Akut-Responder. 67% die eine Akuttherapie einnahmen konn-

ten diese um 52% reduzieren. 74% der CCH-Patienten konnten ihre Prophylaxe reduzieren oder absetzen. Responder für HIT-6 waren 59%, für SF-36 67%.

Kommentar

Die aktuelle Registerstudie kann die Daten aus den bisherigen Studien bestätigen und zeigt interessante Ergebnisse, insbesondere zum Langzeitverlauf der SPG-Stimulation. Die erreichten Endpunkte sind hinsichtlich der Akuttherapie und prophylaktischen Wirksamkeit überaus positiv, allerdings gilt es in der Bewertung der Studie einige Dinge zu diskutieren. Es handelt es sich um eine Open-label-Studie, dies sollte bei der Einordnung der Daten berücksichtigt werden. Zudem wurden von den initial 97 Patienten nur 85 ausgewertet, was einen weiteren Bias beinhalten kann. Auch der Einschluss von Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz ist ein möglicher Faktor. Die Autoren diskutieren einen großen Teil der Schwierigkeiten, die im Studiendesign und der Auswertung bestehen, ausführlich in der Diskussion. Zusammenfassend handelt es sich um eine invasive Methode die bei der Akuttherapie und Prophylaxe bei Patienten mit therapieresistentem chronischen Clusterkopfschmerz eine sinnvolle Option darstellen kann. Die Auswahl der Patienten sollte ausgewiesenen Zentren vorbehalten sein, auch weil sich damit das operative Risiko und die Nebenwirkungsrate deutlich senken lassen. Spannend wäre eine Auswertung der verbleibenden Patienten in weiteren 6 und 12 Monaten hinsichtlich der langfristigen Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Torsten Kraya, Halle

Anzeige