

Nervenarzt

<https://doi.org/10.1007/s00115-018-0534-0>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

R. Ruscheweyh¹ · S. Förderreuther¹ · C. Gaul² · A. Gendolla³ · D. Holle-Lee⁴ · T. Jürgens⁵ · L. Neeb⁶ · A. Straube¹¹ Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der LMU München, München, Deutschland² Migräne- und Kopfschmerzambulanz Königstein, Königstein im Taunus, Deutschland³ Praxis Gendolla, Essen, Deutschland⁴ Klinik für Neurologie und Westdeutsches Kopfschmerzambulanz, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland⁵ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland⁶ Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Therapie der chronischen Migräne mit Botulinumneurotoxin A

Expertenempfehlung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

Botulinumneurotoxin A (BoNT-A) wurde 2011 in Deutschland zur Behandlung der chronischen Migräne zugelassen und ist mittlerweile in dieser Indikation etabliert. Die praktische Anwendung wirft oft Fragen auf, z. B. bezüglich der Wahl der Dosierung (155 bis 195 Einheiten), des Vorgehens bei ungenügender Wirksamkeit, der Wahl der Injektionsintervalle und des richtigen Zeitpunktes für einen Auslassversuch. Die Literatur zu diesen Punkten ist für Empfehlungen auf dem Niveau einer Leitlinie nicht ausreichend. Trotzdem gibt es einige Anhaltspunkte, auf deren Basis die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) hier ein strukturiertes Vorgehen empfiehlt. Diese Expertenempfehlung ist eine Erweiterung zur bereits vorliegenden Behandlungsempfehlung der DMKG bei chronischer Migräne aus dem Jahr 2012.

Hintergrund

Migräne ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die episodische Migräne (mit <15 Kopfschmerztagen/Monat) kann in eine chronische Migräne

übergehen. Die chronische Migräne bezeichnet einen seit >3 Monaten bestehenden Kopfschmerz, der an ≥ 15 Tagen im Monat auftritt und an mindestens 8 Tagen migräneartig ist oder auf Triptane anspricht. Die Diagnosekriterien der aktuellen Version der Internationalen Kopfschmerzklassifikation (International Classification of Headache Disorders [ICHD]-3-beta, [15]) finden sich in **Tab. 1**.

Die chronische Migräne betrifft 1–2 % der Bevölkerung [18, 22] und ist im Vergleich zur episodischen Migräne mit einer signifikant höheren Beeinträchtigung im Alltag und der Lebensqualität assoziiert [3, 4]. Darüber hinaus ist sie häufig durch psychische Komorbiditäten (v. a. Angststörungen und Depressionen) und begleitenden Übergebrauch von Akutmedikation kompliziert [5, 22, 24]. Die prophylaktische Behandlung der chronischen Migräne ist daher häufig schwierig und erfordert in aller Regel ein multimodales Therapiekonzept. Alle in den Leitlinien aufgeführten migräneprophylaktischen Substanzen und Verfahren können prinzipiell auch bei der chronischen Migräne eingesetzt werden. Einen Wirksamkeitsnachweis spezifisch bei der chronischen Migräne gibt es jedoch nur für Topiramate [11, 28] und für BoNT-A so-

wie mit Einschränkungen für Amitriptylin [8] und Valproat [32].

Nach Fallberichten und einigen kleineren Studien wurden zwei große Phase-III-Studien mit insgesamt 1384 Patienten zum Einsatz von BoNT-A bei der chronischen Migräne durchgeführt (Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy, PREEMPT 1 und 2). Nach einem festgelegten Injektionsschema wurden alle 12 Wochen 155 Einheiten (E) Onabotulinumtoxin A (Botox®) an 31 Punkten in die perikranielle Muskulatur injiziert. Die Injektion weiterer 40 Einheiten nach einem „Follow-the-pain“-Paradigma war erlaubt. Die gepoolte Analyse der Ergebnisse beider Studien zeigte eine Überlegenheit gegenüber Placebo für die Reduktion der Anzahl der Kopfschmerztage und die meisten sekundären Endpunkte ab Woche 4 bis zum Ende der Studie (nach einem Jahr; [2, 13]).

Im September 2011 erteilte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Zulassung für Onabotulinumtoxin A (Botox®, 155–195 E, nach dem PREEMPT-Injektionsschema, das z. B. in der Fachinformation abgebildet ist) zur Behandlung chronischer Migräne bei Erwachsenen, die auf (orale) prophylaktische Migrä-

Tab. 1 Diagnosekriterien der ICHD-3-beta für die chronische Migräne ([15], übersetzt aus dem Englischen)

A.	Kopfschmerz (spannungskopfschmerz- und/oder migräneartig) an ≥ 15 Tagen/Monat über >3 Monate, der die Kriterien B und C erfüllt
B.	Bei einem Patienten mit mindestens 5 Attacken, die die Kriterien B ^a , C ^b und D ^c einer Migräne ohne Aura und/oder die Kriterien B ^d und C ^e einer Migräne ohne Aura erfüllen
C.	Der Kopfschmerz erfüllt an ≥ 8 Tagen/Monat für >3 Monate mindestens eines der folgenden 3 Kriterien: 1. Kriterien C ^b und D ^c einer Migräne ohne Aura 2. Kriterien B ^d und C ^e einer Migräne mit Aura 3. Der Patient hält die Kopfschmerzen für eine Migräne, und sie bessern sich durch die Einnahme eines Triptans oder eines Ergotamin-Derivats
D.	Nicht besser durch eine andere ICHD-3-Diagnose erklärbar

ICHHD International Classification of Headache Disorders

^aKopfschmerzattacken dauern 4–72 h (unbehandelt oder erfolglos behandelt)

^bDer Kopfschmerz erfüllt mindestens 2 der folgenden 4 Charakteristika: einseitig, pulsierend, mittelstarke oder starke Schmerzintensität, Verstärkung durch körperliche Routineaktivität oder ihre Vermeidung verursachend (z. B. Gehen oder Treppensteigen)

^cWährend des Kopfschmerzes besteht mindestens eines der folgenden Begleitsymptome: (1) Übelkeit und/oder Erbrechen, (2) Photo- und Phonophobie

^dEines oder mehrere der folgenden voll reversiblen Aurasymptome: visuell, sensibel, Sprechen/Sprache, motorisch, Hirnstamm, retinal

^eMindestens 2 der folgenden 4 Charakteristika: (1) mindestens ein Aurasymptom breitet sich allmählich über ≥ 5 min aus und/oder zwei Aurasymptome folgen einander, (2) jedes Aurasymptom dauert 5–60 min an, (3) mindestens ein Aurasymptom ist unilateral, (4) die Aura ist begleitet oder innerhalb 60 min gefolgt von Kopfschmerzen

nemedikation nur unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen. Dabei fordert die Fachinformation, dass die Diagnose der chronischen Migräne und die Verabreichung von Botox® durch bzw. unter der Aufsicht eines in der Behandlung der chronischen Migräne erfahrenen Neurologen erfolgen soll. Als Intervall für Wiederholungsbehandlungen werden 12 Wochen empfohlen. Die Behandlung der chronischen Migräne mit BoNT-A wird auch durch nationale und internationale Leitlinien und die Expertenempfehlung der DMKG empfohlen [10, 29, 30].

In der Folge hat in den letzten Jahren die Therapie der chronischen Migräne mit BoNT-A Einzug in viele Kopfschmerzcentren und Praxen gefunden. Die praktische Anwendung wirft aber oft Fragen auf, z. B. bezüglich der Modalitäten zur Weiterführung der Therapie im Verlauf und der Definition eines fehlenden Ansprechens mit der Indikation zum Therapieabbruch.

In diesem Beitrag werden offene Fragen anhand der vorliegenden Literatur und des Vorgehens in anderen Ländern diskutiert und aufgrund eines Experten-

konsenses der DMKG Vorschläge für eine Standardisierung der Durchführung der BoNT-A-Therapie gemacht. Diese Vorschläge sind in **Abb. 1** (Flowchart 1: Vorgehen im 1. Jahr) und **Abb. 2** (Flowchart 2: Vorgehen nach dem 1. Jahr) zusammengefasst.

Hervorzuheben ist, dass die chronische Migräne immer eine Behandlung innerhalb eines therapeutischen Gesamtkonzeptes und unter Berücksichtigung des privaten und beruflichen psychosozialen Kontextes erfordert. Notwendig sind die Einbeziehung der nichtmedikamentösen Möglichkeiten der Migräneprophylaxe (z. B. Aufklärung insbesondere über den Medikamentenübergebrauch, Ausdauersport, Entspannungsverfahren, Verhaltenstherapie, Biofeedback ggf. auch nichtinvasive Verfahren der Neuromodulation) und eine konsequente Behandlung der Komorbiditäten, die zu einer Chronifizierung beitragen können (wie depressive Syndrome, Angsterkrankungen, kranio-mandibuläre Dysfunktion [CMD] und Übergewicht; [30]).

Migräneprophylaxe vor der Indikation zur BoNT-A-Behandlung

Die Therapie mit BoNT-A ist in Deutschland zugelassen für Erwachsene mit chronischer Migräne, die „auf prophylaktische Migränemedikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“. Diese Formulierung lässt dem behandelnden Arzt Interpretationsspielraum.

In Großbritannien fordert das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ein Versagen von ≥ 3 prophylaktischen Medikamenten vor dem Einsatz von BoNT-A [21]. Bei einer Umfrage an italienischen Kopfschmerzcentren gaben 60 % an, BoNT-A nach dem Versagen von >3 oralen Prophylaktika zu verwenden und 35 % nach dem Versagen von 2 bis 3 Substanzen [31]. Eine Publikation aus Spanien nennt ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens Topiramat und einen Betablocker als Kriterium [1].

Trotz der meist guten Verträglichkeit und Wirksamkeit hat die Therapie mit BoNT-A auch Nachteile. Zum einen sind dies die höheren Kosten im Vergleich zu etablierten oralen Prophylaktika und die fehlende Möglichkeit im GKV (gesetzliche Krankenversicherung)-Bereich, die BoNT-A-Behandlung der chronischen Migräne als zusätzliche Leistung abzurechnen. Zum anderen ist nicht bekannt, ob BoNT-A eine krankheitsmodifizierende Wirkung hat. Nach Beendigung der Therapie scheint es bei einem erheblichen Teil der Patienten zu einem erneuten Anstieg der Migränefrequenz zu kommen [6]. Belastbare Daten hierzu fehlen aber auch für andere Substanzen in der Migräneprophylaxe.

In Übereinstimmung mit der Zulassung empfehlen wir daher, die Indikation für eine BoNT-A-Behandlung bei Patienten mit ungenügender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit oder Kontraindikationen von bzw. gegen mindestens 2 bis 3 leitliniengerechte orale Migräneprophylaktika zu stellen. Wenn möglich, sollte eines davon Topiramat sein, das bei der chronischen Migräne eine gute Evidenzlage hat [11]. Bei der Beurteilung der Unwirksamkeit eines prophylaktischen

Nervenarzt <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0534-0>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

R. Ruscheweyh · S. Förderreuther · C. Gaul · A. Gendolla · D. Holle-Lee · T. Jürgens · L. Neeb · A. Straube

Therapie der chronischen Migräne mit Botulinumneurotoxin A. Expertenempfehlung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Injektion von Botulinumneurotoxin A (BoNT-A) nach dem PREEMPT (Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) -Schema ist seit 2011 in Deutschland zur Behandlung der chronischen Migräne zugelassen.

Ziel der Arbeit. Die praktische Anwendung wirft Fragen auf, z. B. bezüglich der Wahl der Dosis und der Injektionsintervalle im Verlauf sowie des richtigen Zeitpunktes für einen Auslassversuch.

Material und Methoden. Anhand einer Literaturrecherche und eines Expertenkonsenses der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) werden Empfehlungen zur

Durchführung der Therapie der chronischen Migräne mit BoNT-A gegeben.

Ergebnisse. Die Behandlung wird in der Regel mit 155 E BoNT-A begonnen. Im 1. Therapiejahr erscheint die Einhaltung von 3-Monats-Zyklen sinnvoll. Ziel der Behandlung ist eine Besserung der Migräne um $\geq 30\%$. Zum Erreichen dieses Ziels kann eine Dosiserhöhung auf bis zu 195 E erwogen werden. Bei fehlender Besserung um $\geq 30\%$ nach dem 3. Zyklus ist die Therapie in der Regel als unzureichend wirksam zu betrachten und zu beenden. Bei stabilem Therapieerfolg im 1. Jahr kann auf 4-Monats-Intervalle verlängert werden, bei weiter stabilem Verlauf

über mindestens zwei 4-Monats-Zyklen kann ein Auslassversuch gemacht werden.

Diskussion. Die Literatur zu diesen Punkten reicht nicht für Empfehlungen auf dem Niveau einer Leitlinie aus. Die hier veröffentlichten Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens der DMKG zum strukturierten Vorgehen bei der BoNT-A-Behandlung der chronischen Migräne.

Schlüsselwörter

Diagnosekriterien · Prophylaxe · Indikation · Dosierung · Injektionsintervall

Treatment of chronic migraine with botulinum neurotoxin A. Expert recommendations of the German Migraine and Headache Society

Abstract

Background. Injection of botulinum neurotoxin A (BoNT-A) according to the PREEMPT (Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) paradigm has been approved for the treatment of refractory chronic migraine in Germany in 2011.

Objective. The practical application raises some questions, such as the choice of dose and injection intervals during the course of the treatment, and the appropriate time point for discontinuation of BoNT-A treatment.

Material and methods. Taking into account the existing literature, the German Migraine and Headache Society (Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, DMKG) gives

recommendations for the treatment of chronic migraine with BoNT-A.

Results. Treatment is usually started with a dose of 155 U BoNT-A. During the first year of treatment, 3-month injection intervals are recommended. Goal of the treatment is an improvement of migraine by $\geq 30\%$. If needed, dose escalation up to 195 U can be used to reach this goal. If improvement by $\geq 30\%$ is not reached after the third injection cycle, the treatment is usually considered to be insufficiently efficient and discontinuation is recommended. If a stable success is reached during the first year of treatment, prolongation of injection intervals to 4 months

can be considered. If success continues to be stable for at least two 4-month intervals, discontinuation of BoNT-A treatment can be tried.

Conclusion. The literature on these points is insufficient for recommendations at the guideline level. The present recommendations are based on an expert consensus of the DMKG for the structured approach to the treatment of chronic migraine with BoNT-A.

Keywords

Diagnostic criteria · Prophylaxis · Indications · Dose · Injection interval

Medikaments ist auf das Erreichen einer ausreichenden Dosierung und Behandlungsdauer (mindestens zwei Monate nach Erreichen der Zieldosis) zu achten [10].

Wie viele orale migräneprophylaktische Medikamente sollten vor einer BoNT-A-Behandlung versucht werden?

— In der Regel sollten 2 bis 3 leitlinien-gerechte orale migräneprophylaktische Medikamente in ausreichender Dosierung und Dauer ohne Erfolg geblieben, nicht vertragen worden oder kontraindiziert sein, bevor

die Indikation zur Behandlung mit BoNT-A gestellt wird.

BoNT-A-Dosierung

Gemäß der aktuellen Zulassung in Deutschland ist die Wahl der Dosis (155–195 E) dem Ermessen des behandelnden Arztes überlassen. Eine europäische Beobachtungsstudie mit 1160 Patienten zeigt, dass 155 E die am häufigsten verwendete Dosis ist [20]. Eine teils retrospektive Auswertung von 155 bzw. 172 Patienten mit chronischer Migräne, die über 2 Jahre mit 155 bzw. 195 E

BoNT-A behandelt wurden, hat ab der ersten Injektion eine bessere Wirkung der höheren Dosis auf die Anzahl der Kopfschmerztag/Monat und verschiedene sekundäre Endpunkte gezeigt [23]. Allerdings wurden die beiden Gruppen in unterschiedlichen Zeiträumen behandelt (vor und nach 2012). Die bessere Wirkung der 195-E-Dosis könnte daher auch durch größere Erfahrung der Behandler mitbedingt sein.

In einer spanischen Studie an drei Zentren wurde eine Dosisescalation auf 195 E v. a. dann genutzt, wenn der Effekt kürzer

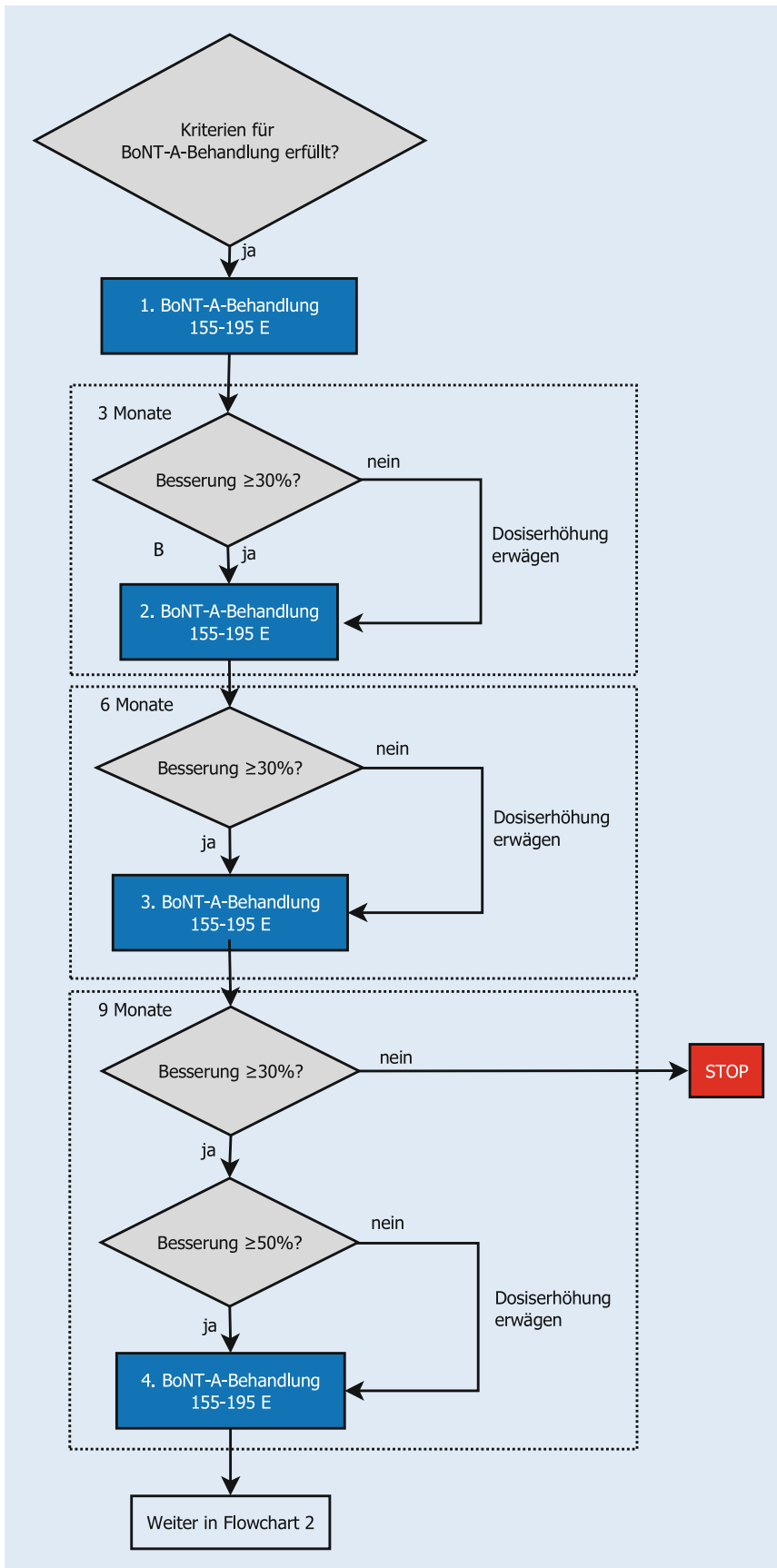


Abb. 1 ◀ Flowchart 1: Vorschläge zur Behandlung der chronischen Migräne mit Botulinumneurotoxin A (BoNT-A) im 1. Jahr. *Besserung* $\geq 30\%$: Reduktion der Kopfschmerztage/Monat um $\geq 30\%$ und/oder Besserung der Kopfschmerzen insgesamt (festzumachen z. B. am Bedarf und der Wirkung von Akutmedikation, der Kopfschmerzintensität, der Funktionsfähigkeit im Alltag) um mindestens 30% gegenüber dem Zustand vor der 1. BoNT-A-Behandlung

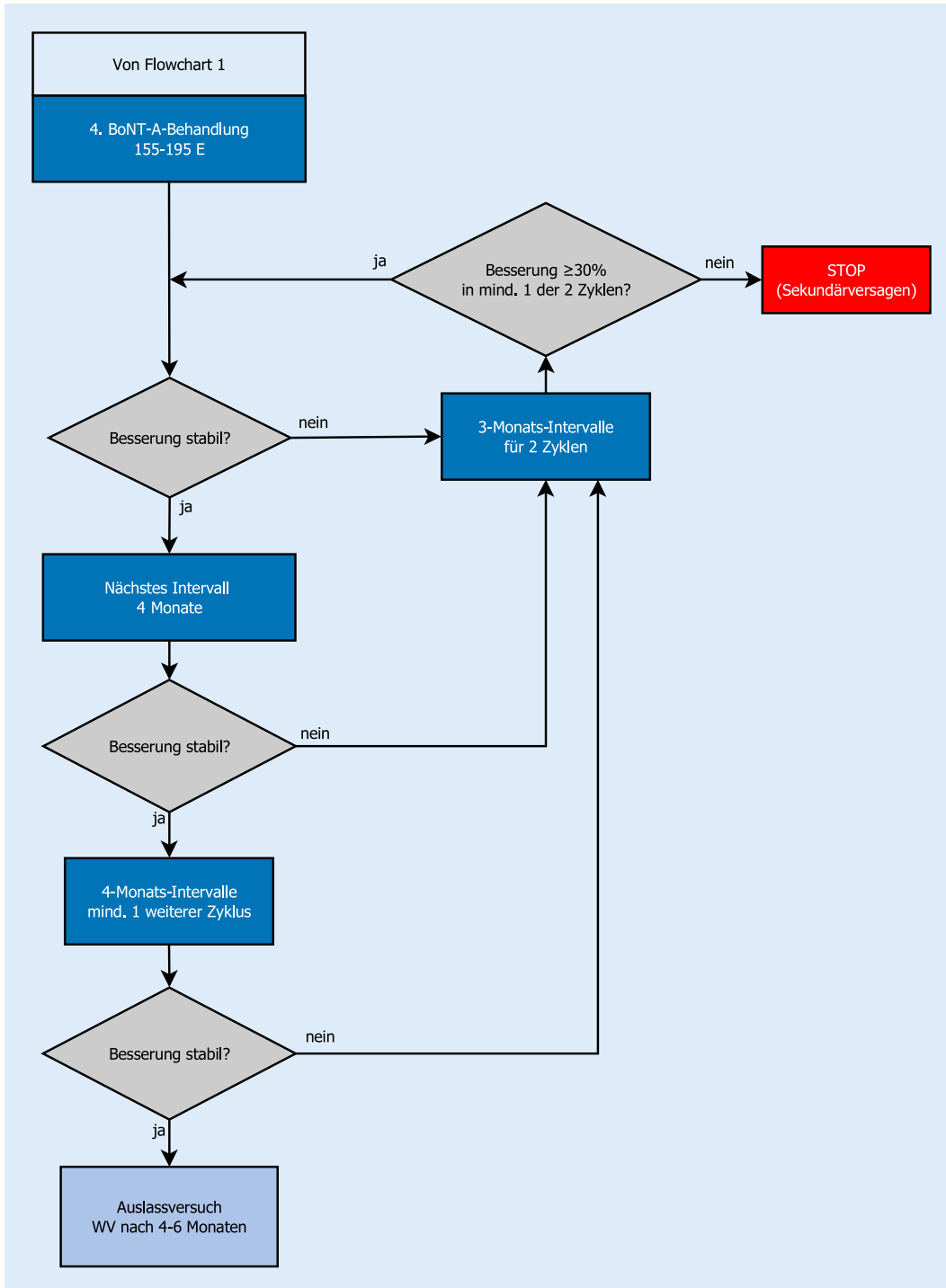


Abb. 2 ◀ Flowchart 2: Vorschläge zur Behandlung der chronischen Migräne mit Botulinumneurotoxin A (BoNT-A) nach dem 1. Jahr. *Besserung $\geq 30\%$* : Reduktion der Kopfschmerztage/ Monat um $\geq 30\%$ und/ oder Besserung der Kopfschmerzen insgesamt (festzumachen z. B. am Bedarf und der Wirkung von Akutmedikation, der Kopfschmerzintensität, der Funktionsfähigkeit im Alltag) um mindestens 30% gegenüber dem Zustand vor der 1. BoNT-A-Behandlung. *Stabile Besserung*: Besserung entsprechend der in den vorausgegangenen Zyklen erreichten, ohne deutliche Verschlechterung gegen Ende des Behandlungsintervalls. *WV* Wiedervorstellung

als 3 Monate anhielt [1]. Es wurde aber nicht untersucht, ob dies effektiv war.

Welche Dosis sollte verwendet werden?

— In der Regel wird eine Therapie mit BoNT-A mit 155 E begonnen. Es liegt im Ermessen des Behandlers, die Behandlung individuell mit einer höheren Dosis von bis zu 195 E

zu beginnen. Bei unzureichendem Erfolg mit 155 E sollte ein Versuch mit 195 E erwogen werden.

— Bei Erhöhung der Dosis sollten die zusätzlichen Einheiten entsprechend der vom Patienten angegebenen Schmerzlokalisierung verteilt werden („follow the pain“). Infrage kommt

z. B. eine Erhöhung der Dosis temporal oder okzipital.

Intervalle der BoNT-A-Behandlung

Die Daten aus den PREEMPT-Studien basieren auf einer Behandlung alle 12 Wochen und zeigen eine kontinuier-

liche Abnahme der Kopfschmerzhäufigkeit im 1. Behandlungsjahr [2]. Es gibt keine Daten zu anderen Behandlungsintervallen im 1. Jahr. Eine Beobachtungsstudie mit 108 Patienten mit Besserung >50% im 1. Jahr zeigt, dass eine Verlängerung des Behandlungsintervalls von 3 auf 4 Monate im 2. Jahr bei 40% der Patienten erfolgreich ist (d. h. keine Verschlechterung der Kopfschmerzen insgesamt oder in den Wochen vor der nächsten Injektion). Bei ca. 45% kam es zu einer Verschlechterung unter dem verlängerten Intervall, sodass zu 3-Monats-Intervallen zurückgekehrt wurde [7]. Die klinische Erfahrung zeigt allerdings, dass ein Teil der Patienten schon beim Einhalten von 3-Monats-Intervallen regelmäßig eine Verschlechterung gegen Ende des Intervalls berichtet. Bei einem ausgeprägten End-of-dose-Effekt ist eine Verlängerung des Intervalls auf 4 Monate wahrscheinlich nicht sinnvoll.

Wie sind die Intervalle der BoNT-A-Behandlung im 1. Jahr und nach dem 1. Jahr zu wählen?

- Das Einhalten von 3-Monats-Intervallen ist im 1. Jahr sinnvoll.
- Nach erfolgreicher Behandlung im 1. Jahr, ohne regelmäßige deutliche Verschlechterung gegen Ende der 3-Monats-Intervalle, erscheint der Versuch einer Verlängerung des Behandlungsintervalls auf 4 Monate sinnvoll. Als Anhaltspunkte für das Vorgehen können die Flowcharts 1 und 2 in [Abb. 1 und 2](#) verwendet werden.

Alternativ zu einer Verlängerung des Intervalls kann eine Dosisreduktion bei Belassung des 3-Monats-Intervalls diskutiert werden, z. B. bei Patienten mit einer regelmäßigen deutlichen Verschlechterung gegen Ende des 3-Monats-Intervalls oder bei Patienten, bei denen ein Versuch der Verlängerung des Intervalls nicht erfolgreich war. Allerdings gibt es hierzu keine Daten, sodass dieses Vorgehen nicht generell empfohlen werden kann.

Beurteilung der Wirksamkeit und Beendigung der BoNT-A-Behandlung bei Unwirksamkeit

In Studien zur Wirksamkeit migräneprophylaktischer Wirkstoffe wird die individuelle „klinisch bedeutsame Besserung“ üblicherweise als Reduktion der Kopfschmerztage/Monat um $\geq 50\%$ (Responder) definiert. Es wird allerdings diskutiert, ob für Patienten mit chronischer Migräne auch eine Reduktion um $\geq 30\%$ eine klinisch bedeutsame Besserung darstellt [25]. Dies entspricht auch dem Kriterium für eine klinisch signifikante Verbesserung, das in der Leitlinie zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes angesetzt wird [9].

Das NICE in Großbritannien fordert eine Reduktion der Kopfschmerztage/Monat um $\geq 30\%$ nach 2 Zyklen für die Weiterführung der BoNT-A-Behandlung [21]. Andere haben kombinierte Kriterien vorgeschlagen, z. B. eine Besserung der Kopfschmerztage oder der Migränetage um $\geq 50\%$ oder eine Zunahme der komplett kopfschmerzfreen Tage um $\geq 50\%$ [16]. In den PREEMPT-Studien zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme der Wirkung der BoNT-A-Behandlung über das 1. Behandlungsjahr, diese wurde allerdings nicht statistisch getestet [2]. Nach der 1. Behandlung zeigte die Hälfte der Behandelten eine 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage (Responder). Nach der 2. und 3. Behandlung respondierten jeweils noch einmal etwa 10% der vorherigen Nonresponder [27]. Eine offene Studie mit >300 Patienten, die über 2 Jahre alle 3 Monate mit BoNT-A behandelt wurden, zeigt ebenfalls eine kontinuierliche Zunahme des Therapieeffekts über das 1. Jahr, mit Abflachung im 2. Jahr [23]. Eine Umfrage an italienischen Kopfschmerzzentren ergab, dass dort meist nach 3 bis 4 Zyklen über die Weiterführung der Therapie entschieden wird. An drei spanischen Zentren wird eine Besserung der Kopfschmerztage/Monat um $\geq 30\%$ nach 3 Zyklen als Response angesehen [1]. Zusammengefasst wird in der Literatur eine Besserung (meist der Kopfschmerztage im Monat) um 30–50% nach 2 bis 4 Zyklen als Kriterium

um für eine Weiterführung der BoNT-A-Therapie verwendet.

Die Auswertung der PREEMPT-Daten hat allerdings gezeigt, dass auch bei Patienten, die nicht das Kriterium einer 50%igen Besserung der Kopfschmerzfrequenz erreichen, eine klinisch und gegenüber Placebo signifikante Besserung der Kopfschmerzintensität erreicht werden kann [19]. Die klinische Erfahrung zeigt in der Tat, dass manche Patienten unter BoNT-A auch bei fehlender oder geringer Reduktion der Kopfschmerztage eine klinisch bedeutsame Besserung haben, die sich in der Kopfschmerzintensität, der Wirksamkeit der Akutmedikation, der Fehltagel bei der Arbeit und/oder der Funktionsfähigkeit im Alltag zeigt. Da eine standardisierte Erhebung und Beurteilung all dieser Parameter im Praxisalltag nicht realistisch ist, schlagen wir das nachfolgend aufgeführte Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit vor.

Welches Kriterium sollte zur Beurteilung der Wirksamkeit verwendet werden, und wann sollte die Behandlung mit BoNT-A wegen unzureichender Wirkung gestoppt werden?

- Ziel der BoNT-A-Behandlung ist eine „Besserung $\geq 30\%$ “, definiert als Reduktion der Kopfschmerztage/Monat um $\geq 30\%$ und/oder eine Besserung der Kopfschmerzen insgesamt (festzumachen z. B. am Bedarf und der Wirkung von der Akutmedikation, der Kopfschmerzintensität, der Funktionsfähigkeit im Alltag) um mindestens 30% gegenüber dem Zustand vor der 1. BoNT-A-Behandlung.
- Die Kopfschmerztage/Monat sollten zumindest zu Anfang der Therapie mittels Kopfschmerzkalender erhoben werden, wobei hier meist eine stark vereinfachte Version ausreicht (tägliche Angabe von: Kopfschmerz ja/nein, Einnahme einer Akutmedikation ja/nein, ggf. Wirkung der Akutmedikation ja/nein).
- Um das oben genannte Ziel einer Besserung $\geq 30\%$ zu erreichen, kann z. B. nach dem 1. oder 2. Zyklus eine Dosiserhöhung (auf bis zu 195 E) erfolgen. Als Anhaltspunkt für das

Vorgehen kann das Flowchart 1 (Abb. 1) verwendet werden.

- Spätestens nach der 3. Behandlung und ggf. einer Dosisescalation auf 195 E sollte das obige Kriterium einer Besserung um $\geq 30\%$ erreicht sein, andernfalls ist von einer unzureichenden Wirksamkeit auszugehen und die Behandlung zu beenden.
- Die oben zitierten Daten zeigen, dass bei vielen Patienten eine Verbesserung nicht nur von $\geq 30\%$, sondern sogar von $\geq 50\%$ zu erreichen ist. Ein Versuch einer Dosissteigerung bis auf 195 E sollte daher auch bei Patienten erwogen werden, die eine Besserung zwischen 30 und 50 % erreichen oder die trotz formaler Besserung um $\geq 50\%$ weiterhin schwer betroffen sind (Beispiel: Reduktion von 30 auf 14 Tage mit schweren Kopfschmerzen im Monat). Bei fehlender zusätzlicher Besserung durch die erhöhte Dosis sollte im Verlauf auf die vorherige Dosis zurückgekehrt werden.
- Sollte nach anfänglichem Ansprechen nach den obigen Kriterien bei 3-monatlicher Anwendung von BoNT-A in 2 aufeinanderfolgenden Zyklen und trotz Dosissteigerung auf 195 E keine Besserung $\geq 30\%$ (im Vergleich zu der Situation von der BoNT-A-Behandlung) mehr festzustellen sein, dann sollte die Behandlung mit BoNT-A beendet werden (sekundäres Therapieversagen).

Es scheint auch einen gewissen Prozentsatz sekundärer Therapieversager zu geben, die bei anfänglich guter Response im Verlauf nicht mehr auf BoNT-A ansprechen (9 % bei [6] und 16 % bei [1]). In letzterer Studie wurde berichtet, dass dies v. a. Patienten betraf, die auch innerhalb des 1. Jahres nur eine mäßige Response mit zwischen 30 und 50 % Besserung erreicht hatten.

Beendigung einer wirksamen BoNT-A-Therapie

Zu diesem Punkt gibt es in der Literatur sehr unterschiedliche Empfehlungen. Die NICE-Leitlinie empfiehlt eine Beendigung der Therapie nach der

Rückkehr zu einem episodischen Muster (< 15 Kopfschmerztage/Monat) für mindestens 3 Monate. Das würde allerdings für einen Teil der Patienten bedeuten, dass die Therapie bereits nach dem 1. Zyklus beendet wird. Andere haben eine Reduktion der Kopfschmerztage auf < 10 /Monat für 3 Monate als Kriterium vorgeschlagen, unter der Vorstellung, dass Patienten mit 10 bis 14 Kopfschmerztagen/Monat ein hohes Risiko für einen Rückfall in eine chronische Migräne haben [14]. In den PREEMPT-Studien wurden die Patienten im Verum-Arm über 5 Zyklen im Abstand von 12 Wochen mit BoNT-A behandelt. Die Kopfschmerzen dieser Patienten hatten sich am Ende der Studie signifikant stärker gebessert als die der Patienten, die die ersten 2 Zyklen Placebo erhielten und erst dann BoNT-A [2]. Dies spricht für die Weiterführung einer wirksamen Therapie für ein Jahr. Nach den Ergebnissen von Cernuda-Morollon et al. [6] gelingt danach bei 40 % eine Verlängerung des Intervalls auf 4 Monate. Für das weitere Vorgehen gibt es keine Daten.

Wann kann eine wirksame BoNT-A-Therapie beendet werden?

- Nach erfolgreicher Verlängerung des Intervalls auf 4 Monate und bei stabiler Besserung (entsprechend dem Ansprechen in den vorherigen Zyklen und ohne deutliches Wiederanstiegen der Kopfschmerzhäufigkeit gegen Ende des Intervalls) über mindestens zwei konsekutive 4-Monats-Intervalle kann ein Auslassversuch gemacht werden. Es sollte eine Wiedervorstellung zur Verlaufskontrolle nach 4 bis 6 Monaten vereinbart werden, mit der Option auf Wiederaufnahme der Therapie bei Verschlechterung (Rückfall in die chronische Migräne mit ≥ 15 Kopfschmerztagen/Monat).

Vorgehen bei bestehender oraler prophylaktischer Medikation

Bei einer Umfrage an italienischen Kopfschmerzzentren gaben 71 % der Zentren an, die BoNT-A-Behandlung häufig mit einer bestehenden oralen Migräneprophylaxe zu kombinieren [31]. In einer

spanischen Studie nahmen 93 % der Patienten zu Anfang der BoNT-A-Behandlung ein orales Prophylaktikum, das bis zur 3. Injektion beibehalten und dann bei etwa 50 % dieser Patienten im Laufe des 1. Jahres beendet wurde [1]. In einer weiteren spanischen Studie nahmen 89 % zu Beginn der BoNT-A-Behandlung ein orales Migräneprophylaktikum, die meisten sogar mehrere. Es wird nicht berichtet, ob dies im Verlauf abgesetzt werden konnte [6]. In einer deutschen Studie nahmen zu Beginn der BoNT-A-Therapie 50 % der Patienten ein orales Prophylaktikum ein [17]. Es gibt keine Daten zur Wirkung der Kombination von oralen Migräneprophylaktika mit BoNT-A.

Wie sollte bei einer bereits bestehenden oralen prophylaktischen Medikation vorgegangen werden?

- Generell sollte ein nach ausreichender Einnahmedauer und Dosierung unwirksames Prophylaktikum wieder abgesetzt werden. Bei teilweiser Wirksamkeit könnte es zunächst beibehalten werden und bei guter Wirksamkeit von BoNT-A im Verlauf ggf. ein Ausschleichversuch gemacht. In diesem Fall sollte zumindest während des 1. Zyklus der BoNT-A-Behandlung die Dosierung des oralen Prophylaktikums stabil gehalten werden, um den Effekt der BoNT-A-Behandlung beurteilen zu können.
- Falls der Patient Medikamente aus der Klasse der Antidepressiva zur Migräneprophylaxe einnimmt, ist der antidepressive Effekt bei der Entscheidung über die Beibehaltung oder Beendigung des Medikaments als eigene Indikation zu berücksichtigen.
- Auch unter guter Wirkung von BoNT-A besteht bei vielen Patienten die Indikation für eine Migräneprophylaxe weiter (z. B. „3 und mehr Migräneattacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen“; [10]). Daten über die Wirksamkeit einer Kombination von BoNT-A mit oralen Migräneprophylaktika liegen bisher nicht vor. Über den Einsatz einer zusätzlichen oralen Migräneprophylaxe in solchen Fällen muss individuell entschieden werden.

Medikamentenübergebrauch bei chronischer Migräne

Insgesamt 65% der Patienten in den PREEMPT-Studien hatten einen Übergebrauch von Akutmedikation bei chronischer Migräne. Die Wirksamkeit von BoNT-A wurde speziell in dieser Gruppe noch einmal nachgewiesen [26] und hat sich auch in einer großen Beobachtungsstudie gezeigt [23]. Nach dem 2. Behandlungszyklus hatten 53% der Patienten mit anfänglichem Medikamentenübergebrauch diesen beendet [26]. In einer spanischen Studie hatten 62% der Patienten mit anfänglichem Medikamentenübergebrauch diesen nach dem 5. Injektionszyklus beendet [1].

Wie sollte bei Medikamentenübergebrauch bei chronischer Migräne vorgegangen werden?

- Generell sollte jeder Patient mit chronischer Migräne über den Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch aufgeklärt werden. Sollte bei Patienten mit Übergebrauch eine ambulante Medikamentenpause nicht möglich oder erfolglos geblieben sein, kann eine Therapie mit BoNT-A erfolgen. Nach der aktuellen Datenlage wird bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten der Übergebrauch unter BoNT-A beendet werden können.
- Bei Patienten mit Übergebrauch von Mitteln mit Abhängigkeitspotenzial (z. B. Opioide, Benzodiazepine) oder bei Patienten mit ausgeprägter psychischer Komorbidität wird sich in vielen Fällen eine multimodale, wenn möglich stationäre Behandlung des Medikamentenübergebrauchs empfehlen.

Nebenwirkungen der BoNT-A-Therapie

Die häufigsten Nebenwirkungen der BoNT-A-Therapie nach dem PREEMPT-Schema sind Nackenschmerzen, Muskelschwäche (in oder nahe der injizierten Muskulatur) und (seltener) Ptose, meist für eine Dauer von 3 bis 6 Wochen [12]. Außerdem kann es in den Tagen nach der Injektion zu verstärkten

Kopfschmerzen kommen. Es gibt keine kontrollierten Daten zum Umgang mit diesen Nebenwirkungen.

In einer spanischen Studie wird beschrieben, dass bei Nackenschmerzen, Muskelschwäche oder Ptose die Dosis an den entsprechenden Stellen auf die Hälfte reduziert oder ganz weggelassen wurde, woraufhin die Nebenwirkungen nicht mehr aufgetreten seien [6]. Bei zwei Patienten mit BoNT-A-Behandlung für mehr als 5 Jahre war eine Atrophie der temporalen und frontalen Muskulatur vorhanden, jedoch ohne klinisch evidente Muskelschwäche, hier wurden die Injektionen alle 4 Monate weitergeführt [6]. Unserer Erfahrung nach lassen sich Ptose und Nackenschwäche durch das Setzen der frontalen Injektionen hoch an der Stirn, sorgfältige Injektion genau in den M. corrugator und M. procerus und Platzierung der Injektionen in den kranialen Ansatz (nicht den Muskelbauch) der geraden Nackenmuskeln in den meisten Fällen vermeiden.

Wie sollte beim Auftreten von Nebenwirkungen vorgegangen werden?

- Beim Auftreten lokalisierter Nebenwirkungen stellt das Auslassen der entsprechenden Punkte unter Kontrolle des Therapieerfolgs eine sinnvolle Strategie dar.
- Bei einer Behandlung mit BoNT-A über mehr als ein Jahr sollte regelmäßig das Vorliegen einer Muskelatrophie in den behandelten Regionen beurteilt und ggf. Gegenmaßnahmen ergriffen werden (z. B. Reduktion der Dosis, Auslassen der betroffenen Punkte oder Verlängerung des Injektionsintervalls).

Fazit für die Praxis

- In der Regel sollten 2 bis 3 leitlinien-gerechte orale migräneprophylaktische Medikamente in ausreichender Dosierung und Dauer ohne Erfolg geblieben, nicht vertragen worden oder kontraindiziert sein, bevor die Indikation zur Behandlung mit BoNT-A gestellt wird.
- Ziel der BoNT-A-Behandlung ist eine Besserung um $\geq 30\%$ spätestens nach dem 3. Zyklus, sonst ist die

Therapie als unzureichend wirksam zu betrachten. Zum Erreichen dieses Ziels kann eine Dosiserhöhung bis auf 195 E versucht werden.

- Im ersten Jahr wird in der Regel in 3-Monats-Intervallen behandelt. Bei stabilem Behandlungserfolg im 1. Jahr erscheint der Versuch einer Verlängerung des Intervalls auf 4 Monate sinnvoll. Nach stabilem Verlauf über mindestens zwei 4-Monats-Injektionszyklen kann ein Auslassversuch gemacht werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. R. Ruscheweyh

Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der LMU München
München, Deutschland
ruth.ruscheweyh@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Ruscheweyh erhielt Vortragshonorare, Honorare für Advisory Boards und Unterstützung für Kongressbesuche von MSD, Mundipharma, Pfizer, Pharm-Allergan und Novartis und Hormosan. S. Förderreuther erhielt Vortragshonorare von Pharm-Allergan, Hormosan, Unterstützung für einen Kongressbesuch von Novartis und Honorare für Advisory Boards von Boehringer Ingelheim und AstraZeneca. C. Gaul erhielt Vortragshonorare und Honorare für Advisory Boards von Pharm-Allergan, Bayer vital, Boehringer Ingelheim, Cerbotec, Desitin Arzneimittel, electroCore, Grünenthal, Hormosan Pharma, Lilly, Novartis Pharma, Ratiopharm, Reckitt Benckiser und TEVA, und besitzt keine Aktien oder Anteile pharmazeutischer Unternehmen. A. Gendolla erhielt Vortragshonorare und Honorare für Advisory boards und Vorträge von Pharm-Allergan, Novartis Pharma, Desitin Arzneimittel, Autonomic Technologies, Medtronic, Grünenthal, Mundipharma, MSD, Teva, Hormosan, und Reckitt Benckiser. D. Holle-Lee erhielt Vortragshonorare und Honorare für Advisory Boards von Pharm-Allergan, Desitin Arzneimittel, electroCore, Grünenthal, Hormosan Pharma, Lilly, Novartis Pharma, und TEVA, und besitzt keine Aktien oder Anteile pharmazeutischer Unternehmen. T. Jürgens erhielt Vortragshonorare und Honorare für Advisory boards von Pharm-Allergan, Autonomic Technologies, Inc., Desitin Arzneimittel, Novartis Pharma und TEVA. T. Jürgens besitzt keine Aktien oder Anteile pharmazeutischer Unternehmen. L. Neeb erhielt Vortragshonorare und Honorare für Advisory Boards von Pharm-Allergan, Novartis Pharma, Desitin Arzneimittel und Autonomic Technologies. A. Straube erhielt Honorare für Fortbildungsvorträge und Advisory Boards von Pharm-Allergan, Novartis, TEVA, electroCore, Hormosan, Recordati.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Aicua-Rapun I, Martinez-Velasco E, Rojo A, Hernando A, Ruiz M, Carreres A, Porqueres E, Herrero S, Iglesias F, Guerrero AL (2016) Real-life data in 115 chronic migraine patients treated with Onabotulinumtoxin A during more than one year. *J Headache Pain* 17:112
- Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, VanDenburgh AM, Nolan ME, Turkel CC (2011) Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 51:1358–1373
- Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB (2008) Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 71:559–566
- Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, Goadsby PJ, Lipton RB (2011) Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 31:301–315
- Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB (2010) Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 81:428–432
- Cernuda-Morollon E, Martinez-Cambor P, Alvarez R, Larrosa D, Ramon C, Pascual J (2015) Increased VIP levels in peripheral blood outside migraine attacks as a potential biomarker of cranial parasympathetic activation in chronic migraine. *Cephalalgia* 35:310–316
- Cernuda-Morollon E, Ramon C, Larrosa D, Alvarez R, Riesco N, Pascual J (2015) Long-term experience with onabotulinumtoxin A in the treatment of chronic migraine: What happens after one year? *Cephalalgia* 35:864–868
- Couch JR (2011) Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache* 51:33–51
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012) Leitlinie Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-114.html>. Zugegriffen: 03.01.2018
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012) Leitlinie Therapie der Migräne. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-057l_S1_Migraene_Therapie_2012_verlaengert.pdf. Zugegriffen: 03.01.2018
- Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ (2007) Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 27:814–823
- Diener HC, Dodick DW, Turkel CC, Demos G, DeGryse RE, Earl NL, Brin MF (2014) Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxin A in the treatment of chronic migraine. *Eur J Neurol* 21:851–859
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF (2010) Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 50:921–936
- Gooriah R, Ahmed F (2015) Onabotulinumtoxin A for chronic migraine: a critical appraisal. *Ther Clin Risk Manag* 11:1003–1013
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2013) The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33:629–808
- Khalil M, Zafar HW, Quarshie V, Ahmed F (2014) Prospective analysis of the use of Onabotulinumtoxin A (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 254 patients from Hull, U.K. *J Headache Pain* 15:54
- Kollewe K, Escher CM, Wulff DU, Fathi D, Paracka L, Mohammadi B, Karst M, Dressler D (2016) Long-term treatment of chronic migraine with Onabotulinumtoxin A: efficacy, quality of life and tolerability in a real-life setting. *J Neural Transm (Vienna)* 123:533–540
- Manack AN, Buse DC, Lipton RB (2011) Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep* 15:70–78
- Matharu M, Halker R, Pozo-Rosich P, DeGryse R, Manack AA, Aurora SK (2017) The impact of onabotulinumtoxin A on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. *J Headache Pain* 18:78
- Matharu M, Pascual J, Nilsson Remahl I, Straube A, Lum A, Davar G, Odum D, Bennett L, Proctor C, Gutierrez L, Andrews E, Johannes C (2017) Utilization and safety of onabotulinumtoxin A for the prophylactic treatment of chronic migraine from an observational study in Europe. *Cephalalgia*. <https://doi.org/10.1177/0333102417724150>
- National Institute for Health and Care Excellence (2012) Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta260>. Zugegriffen: 19. Juli 2017
- Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB (2010) Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 30:599–609
- Negro A, Curto M, Lionetto L, Martelletti P (2016) A two years open-label prospective study of Onabotulinumtoxin A 195 U in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain* 17:1
- Ruscheweyh R, Muller M, Blum B, Straube A (2014) Correlation of headache frequency and psychosocial impairment in migraine: a cross-sectional study. *Headache* 54:861–871
- Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, Limmroth V, Lipton RB, Pascual J, Wang SJ (2008) Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 28:484–495
- Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, Aurora SK, Sirimanne M, DeGryse RE, Turkel CC, Dodick DW (2013) Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci* 331:48–56
- Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Diener HC, DeGryse RE, Lipton RB, Turkel CC (2015) Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxin A treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 86:996–1001
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Brandes JL, Bigal M, Saper J, Ascher S, Jordan DM, Greenberg SJ, Hulihan J (2007) Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 47:170–180
- Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, Armstrong MJ, Gloss D, Potrebic S, Jankovic J, Karp BP, Naumann M, So YT, Yablum SA (2016) Practice guideline update summary: botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 86:1818–1826
- Straube A, Gaul C, Forderreuther S, Kropp P, Marziniak M, Evers S, Jost WH, Gobel H, Lampf C, Sandor PS, Gantenbein AR, Diener HC (2012) Therapy and care of patients with chronic migraine: expert recommendations of the German Migraine and Headache Society/German Society for Neurology as well as the Austrian Headache Society/Swiss Headache Society. *Nervenarzt* 83:1600–1608
- Tassorelli C, Aguggia M, de Tommaso M, Geppetti P, Grazzi L, Pini LA, Sarchielli P, Tedeschi G, Martelletti P, Cortelli P (2017) Onabotulinumtoxin A for the management of chronic migraine in current clinical practice: results of a survey of sixty-three Italian headache centers. *J Headache Pain* 18:66
- Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F (2008) The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 9:37–41