

Kopfschmerz-News

Aktuelle Literatur zur Pathophysiologie und Behandlung von Kopfschmerzen

4 · 2014

Herausgeber

Prof. Dr. H. C. Diener Neurologische Universitätsklinik,
Hufelandstr. 55, 45122 Essen, im Auftrag der Deutschen
Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

Autoren dieser Ausgabe

Prof. Dr. med. H. C. Diener, Neurologische Universitätsklinik,
Hufelandstr. 55, 45122 Essen

Prof. Dr. med. A. Straube, Neurologische Universitätsklinik,
Klinikum Großhadern, Marchioninistr. 15, 81377 München

Prof. Dr. med. T. Sprenger, Abteilung für Diagnostische und
Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsspital Basel,
Petersgraben 44, 4031 Basel, Schweiz

Redaktion

PD Dr. med. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik Essen,
www.kopfschmerz-news.de

Das Benotungssystem lautet wie folgt:

★★★★★ 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

Inhaltsverzeichnis

Migräne, Akuttherapie	S. e86
Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch	S. e91
Migräne, Schwangerschaft	S. e93
Clusterkopfschmerz	S. e94

Mit finanzieller Unterstützung der


- ▶ Firma Allergan, Ettlingen
- ▶ Firma Bayer Vital GmbH, Leverkusen

Migräne, Akuttherapie

Therapie durch nicht-invasive Stimulation des Nervus vagus

Eine erste offene Studie mit der nicht-invasiven Stimulation des N. vagus zur Behandlung akuter Migräneattacken zeigt eine mögliche Wirksamkeit dieser Methode.

Goadsby P, Grosberg B, Mauskop A et al. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: An open-label pilot study. Cephalalgia 2014; DOI:10.1177/0333102414524494

 Bei einigen Patienten sind Triptane zur Behandlung akuter Migräneattacken nicht wirksam, kontraindiziert oder haben für die Betroffenen nicht tolerable Nebenwirkungen. Daher ist es notwendig, weitere, insbesondere nicht-invasive und nicht-medikamentöse Therapieverfahren zur Attackenbehandlung zu entwickeln. Dazu gehört die transkutane Stimulation des Nervus vagus. In einer Studie zur Behandlung von Asthmaanfällen mit dieser Technik wurde beobachtet, dass einzelne Patienten, die zum Zeitpunkt der Stimulation eine Migräneattacke hatten, berichteten, dass sich nicht nur das Asthma, sondern auch die Migräne durch die nicht-invasive Stimulation des N. vagus besserte.

Jetzt legte eine Autorengruppe um Peter Goadsby die ersten Ergebnisse einer offenen Studie vor. In die Studie wurden 30

Patienten mit Migräne eingeschlossen, davon 25 Frauen mit einem mittleren Alter von 39 Jahren. Insgesamt behandelten die 30 Patienten 80 Migräneattacken. Analysiert man die jeweils erste behandelte Attacke, so hatten Patienten die zum Zeitpunkt der Behandlung mittelschwere oder schwere Kopfschmerzen hatten, in 21% Schmerzfreiheit nach 2 Stunden. Von einer Schmerzlinderung von schwer oder mittelschwer auf leicht oder keine Kopfschmerzen berichteten 47%. Bei allen behandelten Attacken zusammen lag die Rate der Schmerzfreiheit bei 22% und die der Besserung der Kopfschmerzen bei 43% nach jeweils 2 Stunden. Von einer Verbesserung der Übelkeit berichteten 38% der Patienten, einer geringeren Lichtempfindlichkeit 30% und Lärmempfindlichkeit 52%. Berichtete Nebenwirkungen waren Verspannung im Nacken und Schmerzen an der Stimmulationsstelle.

Kommentar

Diese erste offene Studie zur Stimulation des Nervus vagus bei akuten Migräneattacken belegt eine mögliche Wirksamkeit dieser Methode. Die Verträglichkeit ist sehr gut. Die Ergebnisse könnten allerdings auch durch einen hohen Placeboeffekt bedingt sein, der sehr häufig bei Stimulationsverfahren beobachtet wird. Derzeit laufen randomisierte Studien zur Behandlung akuter Migräneattacken mit einer Verum- und einer Scheinstimulation. Die Ergebnisse dieser Studien müssen abgewartet werden, um herauszufinden, ob die Methode zur Behandlung akuter Migräneattacken wirklich wirksam ist.

Prof. Dr. H. C. Diener, Essen

Migräne, Akuttherapie

Aufklärung ist entscheidend bei der Akutmedikation

Nur 4 Minuten mehr an Aufklärung über den Gebrauch und die zu erwartende Wirkung einer Akutmedikation bei Migräne kann darüber entscheidend, ob die medikamentöse Behandlung vom Patienten als erfolgreich angesehen oder abgesetzt wird.

Wells RE, Markowitz SY, Baron EP et al. Identifying the factors underlying discontinuation of triptans. *Headache* 2014; 54: 278–289



An der fragebogenbasierten Studie nahmen 7 überregionale Kopfschmerzzentren in den USA teil. Die Studie baute dabei auf die Ergebnisse früherer Studien von Sheftell und Kollegen, Lipton und Kollegen sowie Cady und Kollegen auf. Insgesamt wurden 296 Patienten mit einer Migräne befragt, ob sie aktuell zur Behandlung von Migräneattacken Triptane einsetzen würden bzw. eingesetzt haben oder nach initialem Gebrauch von Triptanen mittlerweile auf andere Medikamente ausgewichen sind. Daneben wurde nach sozioökonomischen Parametern (Schulbildung, Einkommen), die Aufklärung, die die Patienten von ihrem Arzt bei der Erstverordnung der Medikation erhalten haben, die Einstellung der Patienten zur Medikation und die Zufriedenheit damit erfragt. Daneben wurde der Migraine Disability Assessment Score (MIDAS), der Beck-Depressions-Fragebogen sowie der State Trait Anxiety Inventory erhoben. Insgesamt konnten 276 Fragebögen ausgewertet werden: 69 Patienten hatten eine frühere Therapie mit Triptanen mittlerweile beendet, 207 setzten weiterhin regelmäßig Triptane ein.

Wesentliche Ergebnisse der Studie waren: Patienten, die weiterhin Triptane einnah-

men, hatten im Durchschnitt eine bessere Schulbildung und damit korrespondierend ein höheres Einkommen. Triptan-Anwender fühlten sich besser über die Medikation informiert und hatten diese auch häufiger durch einen Kopfschmerzspezialisten verschrieben bekommen. Im Mittel dauerte die Aufklärung über den Triptangebrauch 10,8 Minuten, im Gegensatz dazu die Aufklärung bei den Abbrechen, die nur 7,3 Minuten dauerte. Zudem berichteten Triptananwender davon, dass etwa nur die Hälfte in etwa 75% der behandelten Attacken eine komplette Beschwerdefreiheit erlebten, etwa 75% gaben eine Besserung der Migränekopfschmerzen in 75% der behandelten Attacken an. Die kontinuierlichen Triptannutzer kombinierten deutlich häufiger Triptane mit NSARs oder Medikamente gegen Übelkeit.

Patienten, die den Triptangebrauch beendet hatten, waren häufiger mit Opiaten in Kontakt gekommen, gaben subjektiv stärkere, aber nicht häufigere Nebenwirkungen der Triptane an, waren häufiger mit der Triptanwirkung nicht zufrieden und zeigten häufiger einen Medikamentenübergebrauch. Darüber hinaus waren diese Patienten auch häufiger depressiv.

Kommentar

Grundsätzlich bringt diese Studie keine wirklich neuen Erkenntnisse. Die meisten Ergebnisse sind in ähnlicher Form schon in anderen Studien beschrieben worden. Darüber hinaus erliegt die Arbeit der Versuchung, alle in den Fragebögen erfassten Parameter zu berichten und in statistischen Modellen aufzunehmen. Dieses führt zu einer gewissen Unübersichtlichkeit. Trotz allem kann man aus dieser Studie einige wesentliche Schlussfolgerungen für die tägliche Arbeit ziehen. Der wichtigste Punkt ist, dass es sich lohnt bei der Erstverschreibung eines Medikaments, z.B. einer Akutmedikation für die Behandlung einer Migräneattacke, sich ausreichend Zeit für die Erklärung des zu erwartenden Effekts (realistische Erwartungen) und aber auch möglicher Nebenwirkungen (Relativierung des Beipackzettels) zu nehmen. Darüberhinaus zeigt sich, dass selbstbewusste Patienten mit einer Erkrankung besser umgehen können als Patienten, die sich insgesamt als hilflos erleben. Der Einsatz von Opiaten als Akutmedikation bei Migräneattacken ist höchst kritisch zu sehen. Ein Nebenbefund der Studie ist, dass auch Triptane nicht jede Migräneattacke ausreichend unterdrücken können. Interessant ist, wie subjektiv das Erleben von Nebenwirkungen ist. Die Patienten, die die Triptane abgesetzt hatten, klagten über stärkere, aber nicht häufigere Nebenwirkungen. Möglicherweise liegt dieses aber auch an der schlechteren Aufklärung dieser Patientengruppe.

Prof. Dr. A. Straube, München

Literatur

- 1 Mitsikostas DD, Mantonakis LI, Chalarakis NG. Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in head-aches. *Cephalalgia* 2013;31:550-561

Migräne, Akuttherapie

Akute Migräneattacken bei Kindern und Jugendlichen

In einer multizentrischen, doppelblinden und randomisierten Studie in Japan wurde die Wirksamkeit von 25 und 50 mg Sumatriptan mit Placebo verglichen. Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen zwischen 10 und 17 Jahren mit akuten Migräneattacken war Sumatriptan nicht wirksam.

Fujita M, Sato K, Nishioka H et al. Oral sumatriptan for migraine in children and adolescents: A randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel group study. *Cephalalgia* 2014; 34: 365–375



Triptane sind eine hochwirksame Therapie zur Behandlung von Migräneattacken bei Erwachsenen. Es gibt viele Studien bei Jugendlichen und Kindern die nahelegen, dass Triptane in dieser Altersgruppe entweder nicht oder weniger wirksam sind als bei Erwachsenen. Offenbar muss das Gehirn einen gewissen Reifegrad erreichen, damit Triptane wirksam sind.

Die Autoren der Studie aus Japan führten hierzu eine prospektive multizentrische, doppelblinde, randomisierte placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie durch, bei der Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit 25 oder 50 mg Sumatriptan oder Placebo behandelt wurden. Die Schmerzintensität wurde auf einer 5-Punkte-Skala erfasst. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:2. Für die Studie wurden 178 Patienten rek-

rutiert, von denen 144 eine Migräneattacke behandelten. Das mittlere Alter betrug 14 Jahre und jeweils die Hälfte der Kinder und Jugendliche waren männlich oder weiblich, die meisten hatten eine Migräne ohne Aura. Zwei Drittel der Kinder hatten leichte bis mittelschwere und ein Drittel mittelschwere bis schwere Kopfschmerzen.

Von einer Besserung der Kopfschmerzen berichteten 38,6% der Kinder und Jugendlichen die mit Sumatriptan behandelt wurden und 31% die mit Placebo behandelt wurden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Dasselbe galt, wenn die Ergebnisse nach 4 Stunden erfasst wurden. Für alle anderen Endpunkte gab es eine numerische Überlegenheit von Sumatriptan, die aber statistisch nicht signifikant war. Sumatriptan wurde insgesamt gut vertragen.

Kommentar

Diese Studie zeigt wie viele andere, dass Sumatriptan in einer Dosis von 25 und 50 mg bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung akuter Migräneattacken nicht ausreichend wirksam ist. Dies könnte zum einen biologische Ursachen haben, zum anderen auch daran liegen, dass paradoxerweise Kinder und Jugendliche eventuell höhere Dosen von Triptanen benötigen. So gibt es Hinweise darauf, dass 100 mg Sumatriptan zumindest bei Jugendlichen besser wirksam sind als Placebo. Die Ergebnisse zeigen, dass bei Kindern und Jugendlichen die auf Triptane nicht ansprechen, diese Therapie nicht permanent gestrichen werden sollte. Ein erneuter Anlauf könne ab einem Alter von 16 Jahren unternommen werden.

Prof. Dr. H. C. Diener, Essen

Welches Triptan ist am besten wirksam?

Eine große Metaanalyse setzt sich mit der Wirksamkeit der einzelnen Triptane auseinander. Dabei weisen Eletriptan, Rizatriptan und Frovatriptan die beste Effizienz auf.

Thorlund K, Mills EJ, Wu P et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia* 2014; 34: 258–267



Die Zulassung der Triptane zu Beginn der 1990iger Jahre war ein echter Durchbruch für die Behandlung von Migräneattacken. Erstmals stand jetzt eine hochwirksame Therapie mit vertretbaren Nebenwirkungen zur Verfügung. Im Laufe der Zeit wurden 7 Triptane zugelassen. Die meisten Studien zur Behandlung akuter Migräneattacken wurden placebokontrolliert durchgeführt. In Einzelfällen gab es auch direkte Vergleiche zwischen den einzelnen Triptanen. Die letzte Metaanalyse von 53 Studien liegt allerdings mit dem Jahr 2001 schon lange zurück [1].

Die Autoren der vorliegenden Studie haben nun eine Metaanalyse von 74 randomisierten Studien zum Einsatz von Triptanen durchgeführt. Der primäre Endpunkt war die Schmerzfreiheit nach 2 Stunden. Erfasst wurden außerdem der prozentuale Anteil an Patienten, die nach 24 Stunden schmerzfrei waren, bei denen eine Besserung der Kopfschmerzen von schwer und mittelschwer auf leicht oder keine Kopfschmerzen nach 2 Stunden vorlag und die

eine 24 Stunden-Reduktion der Kopfschmerzen zeigten. Berechnet wurden Odds Ratios zwischen den Triptanen im Vergleich zu Placebo und mit den einzelnen Triptanen.

Alle Triptane waren deutlich besser wirksam als Placebo. Dies galt für alle Endpunkte. Verglichen mit Placebo betrug die Odds Ratios für Schmerzfreiheit nach 2 Stunden in abnehmender Reihung für 40 mg Eletriptan 4,95, für 10 mg Rizatriptan 4,44, für 2,5 mg Frovatriptan 3,52, für 12,5 mg Zolmitriptan 3,40, für 50 mg Sumatriptan 3,24, für 2,5 mg Almotriptan 2,45 und für 2,5 mg Naratriptan 1,68. Für den Endpunkt 24 Stunden-Schmerzfreiheit betrug die Reihenfolge: Eletriptan, Zolmitriptan, Almotriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Naratriptan. Daten für Frovatriptan lagen nicht vor.

Literatur

- 1 Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668–1675

Kommentar

Diese neue Metaanalyse mit insgesamt 74 randomisierten Studien belegt die Ergebnisse der Metaanalyse von 2001. Die 3 wirksamsten Triptane sind Eletriptan, Rizatriptan und Frovatriptan. Dies hat allerdings kaum Auswirkungen auf den deutschen Verschreibungsmarkt. Dadurch das Sumatriptan und Rizatriptan in der Zwischenzeit aus dem Patientenschutz sind, verweigern viele Krankenkassen die Verordnung von Eletriptan. Die Metaanalyse krankt daran, dass die Vergleichsdosis von Sumatriptan 50 mg betrug. Dies beruht darauf, dass dies die am häufigsten verschriebene Dosis in den USA ist. In Deutschland werden überwiegend 100 mg Sumatriptan verschrieben, die fast genauso gut wirksam sind wie Rizatriptan und Zolmitriptan. Diese Metaanalyse kann als abschließende betrachtet werden, da es sehr unwahrscheinlich ist, dass in Zukunft weitere randomisierte Studien mit den etablierten Triptanen durchgeführt werden. Störend an der Publikation ist die Tatsache, dass einige Autoren vom Pharmunternehmen Pfizer stammen, dem Hersteller von Eletriptan. Hier wäre es sicher ein besserer Ansatz gewesen, eine unabhängige Metaanalyse durchzuführen

Prof. Dr. H. C. Diener, Essen

Migräne, Akuttherapie

Behandlung von Migräne-Patienten in Frankreich

Die französische Kopfschmerzgesellschaft hat jüngst die neuen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Migräne bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern veröffentlicht. M. Lanteri-Minet et al. haben die wichtigsten Empfehlungen jetzt zusammengefasst.

Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G et al. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain* 2014; 15: 2



Die französische Kopfschmerzgesellschaft, die Société Française d'Etude des Migraines et des Céphalées (SFEMC), hat die im vergangenen Jahr aktualisierten Leitlinien zur Behandlung der Migräne vorgelegt. Für die Behandlung von akuten Migräneattacken werden Analgetika wie Naproxen, Ibuprofen, Ketoprofen oder Diclofenac, Acetylsalicylsäure oder Paracetamol empfohlen. Außerdem werden die Triptane empfohlen. Zwischen den einzelnen Triptanen bestehen keine großen Unterschiede. Als Non-Responder gegenüber einem Triptan kann ein Patient erst eingestuft werden, wenn er mind. 3 Attacken behandelt hat und die Medikamenteneinnahme rechtzeitig erfolgte. Bei Patienten die nicht ausreichend auf ein Triptan ansprechen, wird die Kombination mit ei-

nem nicht-steroidalen Antirheumatikum empfohlen.

Für die Migräneprophylaxe werden mit hoher Evidenz empfohlen: Valproinsäure, Metoprolol, Propranolol und Topiramate; mit geringerer Evidenzwertung: Amitriptylin, Atenolol, Candesartan, Flunarizin, Timolol und Venlafaxin. Für die Behandlung von Migräneattacken bei Kindern wird Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Acetylsalicylsäure oder Paracetamol empfohlen. Für die Prophylaxe sollten bei Kindern nicht-medikamentöse Verfahren bevorzugt werden. Während der Schwangerschaft wird die Behandlung akuter Attacken mit Paracetamol oder nicht-steroidalen Antirheumatika empfohlen. Als Prophylaxe kommen Betablocker und Amitriptylin in Betracht.

Kommentar

Die französischen Leitlinien zur Behandlung und Prophylaxe der Migräne unterscheiden sich nur unwesentlich von den deutschen Leitlinien. Formal handelt es sich um Expertenmeinungen, da den einzelnen Empfehlungen keine systematische Literaturrecherche zugrunde liegt. Geringe Unterschiede ergeben sich bei der Empfehlung von Mutterkornalkaloide, die in Frankreich immer noch benutzt werden. Es wird auch u. a. Methysergid empfohlen, was in Europa nicht mehr erhältlich ist.

Prof. Dr. H. C. Diener, Essen

Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

Weniger Medikamente, weniger Komorbiditäten?

Diese große offene prospektive Studie hat gezeigt, dass die Beendigung des Medikamentenübergebrauchs (MOH) bei Kopfschmerz nicht nur die Symptomatik deutlich beeinflusst, sondern sich auch positiv auf psychiatrischen Komorbiditäten auswirkt.

Bendtsen L, Munksgaard S, Tassorelli C et al.; COMOESTAS Consortium. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multi-centre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia* 2014 ; 34: 426–433



Die häufige oder regelmäßige Einnahme von Schmerz- oder Migränemittel kann zur Entwicklung medikamenteninduzierter Dauerkopfschmerzen führen. Voraussetzung ist allerdings eine primäre Kopfschmerzkrankung wie Migräne oder Spannungskopfschmerz. Patienten mit chronischen Kopfschmerzen und Medikamentenübergebrauch haben eine signifikante psychiatrische Komorbidität, wobei ganz im Vordergrund Depression und Angsterkrankungen stehen. COMOESTAS ist ein großes von der Europäischen Union gefördertes Projekt zur Prognose des medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes.

In die hier vorliegende Studie wurden 694 Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen aufgenommen, bei 492 war ein prospektiver Verlauf über 6 Monate möglich. Die Einschränkung der Lebensqualität wurde mit dem MIDAS-

Score und das Ausmaß einer Depression mit der HADS-Skala erfasst. 80% der Patienten waren weiblich und die meisten litten unter einer Migräne. Die durchschnittliche Zahl der Kopfschmerztage pro Monat betrug 24, die chronischen Kopfschmerzen bestanden im Mittel seit 5–6 Jahren. Am häufigsten wurden Analgetika missbraucht, an zweiter Stelle standen Kombinationsanalgetika und Triptane, dann folgten Mutterkornalkaloide. Opioide spielten praktisch keine Rolle. Durch Medikamentenentzug und Einleitung einer strukturierten Migräneprophylaxe reduzierte sich die Zahl der Kopfschmerztage um 60% von durchschnittlich 24 auf 10 Tage. Die Einschränkung der Lebensqualität auf der MIDAS-Skala verbesserte sich um 57%. Die Zahl der Patienten mit einer Depression ging von 195 auf 96 um etwa 50% zurück und Patienten mit Angsterkrankungen von 284 zu 207 entsprechend einer Reduktion von 27%.

Kommentar

Diese große offene prospektive Studie zeigt, dass Medikamentenentzug nicht nur zu einer deutlichen Reduktion der Kopfschmerzen führt, sondern auch zu einer Reduktion der eingeschränkten Lebensqualität sowie der psychiatrischen Komorbidität. Sehr wahrscheinlich beeinflussen sich die einzelnen Erfolgsparameter gegenseitig. Wenn die Kopfschmerzen besser werden, ist davon auszugehen, dass sich auch häufig die Begleitdepression bessert und umgekehrt. Die Studie krankt allerdings daran, dass es keine Kontrollgruppe gibt und die Studie nicht randomisiert war. Trotz allem hat sie eine erhebliche praktische Bedeutung für das Handling von Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen.

Prof. Dr. H. C. Diener, Essen

Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch

Welche Medikation führt zu einer Chronifizierung?

Die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika an weniger als 10 Tagen im Monat ist kein Risikofaktor für die Entwicklung von medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen. Bei Triptanen besteht eine klare Beziehung zwischen der Zahl der Einnahmetage und dem Risiko von medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen.

Lipton RB, Serrano D, Nicholson RA et al. Impact of NSAID and Triptan use on developing chronic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache* 2013; 53: 1548–1563



Bei vielen Patienten mit chronischer Migräne spielt ein Übergebrauch von Akutmedikation eine Rolle beim Übergang von episodischer zur chronischen Migräne. Die US-amerikanische Migräneprävalenz und Prevention-Studie ist eine populationsbezogene Untersuchung mit 5-jährigem Follow up. Die Analyse stützt sich auf 11 249 Migränepatienten mit episodischer Migräne aus dem Jahr 2005, die über einen Zeitraum von 5 Jahren 1-mal jährlich nachbefragt wurden. Die Analyse konzentrierte sich auf Patienten, bei denen es zu einem Übergang von episodischer zur chronischen Migräne kam. Für diese Patienten wurde im Beobachtungszeitraum die Medikamenteneinnahme analysiert. Für die endgültige Auswertung standen

9031 Individuen mit episodischer Migräne zur Verfügung. 55% der Patienten benutzen zur Behandlung ihrer Migräneattacken nicht-steroidale Antirheumatika und 2% entwickelten einen chronischen Kopfschmerz. Bei 20% der Teilnehmer, die Triptane benutzten, kam es bei 3% pro Jahr zu einem Übergang zu einer chronischen Migräne. Wurden die Personen analysiert mit weniger als 10 Kopfschmerztagen pro Monat, führte die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika nicht zu einem erhöhten Risiko einer Chronifizierung. Patienten die an 10–14 Tagen nicht-steroidale Antirheumatika einnahmen, hatten ein erhöhtes Risiko eine chronische Migräne zu entwickeln. Bei den Triptanen gab es fast eine lineare Beziehung zwischen Einnahmetagen und Chronifizierung.

Kommentar

Diese Studie belegt, was wir aus deutschen Daten schon lange vermutet hatten: die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika an unter 10 Tagen pro Monat erhöht nicht das Risiko des Übergangs von einer episodischen zu einer chronischen Migräne. Dies ist bei Triptanen nicht der Fall. Das Risiko eine chronische Migräne zu entwickeln ist bei Patienten die Triptane einnehmen höher. Hier besteht eine lineare Beziehung zwischen Einnahmehäufigkeit und Chronifizierung. Daher ist es bei Patienten die Triptane einnehmen besonders wichtig, darauf zu achten, dass die Einnahme an nicht mehr als 10 Tagen im Monat erfolgt.


Prof. Dr. H. C. Diener, Essen

Migräne, Schwangerschaft

Risiken der Triptan-Einnahme in der Schwangerschaft

Das Risiko von vaskulären Ereignissen und schwangerschafts-assoziierten vaskulären Ereignissen werden möglicherweise durch die Einnahme von Triptanen erhöht. Dies ist das Ergebnis einer Pharmako-Vigilanz-Erhebung der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA).

Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R et al. Triptans and serious adverse vascular events: Data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. *Cephalalgia* 2014; 34: 5–13

 In der vorliegenden Studie fassen die Autoren die Ergebnisse einer Datenbank der FDA, mit der spontane Meldungen von Medikamentennebenwirkungen erfasst werden, zusammen. Es wurden die Meldungen der Jahre 2004–2010 analysiert. Meldungen mit den Stichworten Herzerkrankung oder vaskuläre Erkrankung wurden eingeschlossen, alle anderen Meldungen dienten als Vergleichsgruppe.

Insgesamt wurden von 2 131 000 Berichten 7800 im Zusammenhang mit der Einnahme von Triptanen gemeldet. 2590 von

diesen erschienen im Zusammenhang mit den Stichworten Herzerkrankung und vaskuläre Erkrankung. Es zeigten sich besonders häufig eine Kombination von Triptaneinnahme mit zerebrovaskulären Ereignissen, spinale Nekrosen und vaskulärer Insuffizienz, darüber hinaus mit Aneurysmen und Dissektionen sowie schwangerschafts-assoziiierter Hypertension. Die Autoren schließen daraus, dass bei der Verschreibung von Triptanen auf die Kontraindikationen (vaskuläre Vorerkrankungen) streng zu achten ist. Die gefundenen Zusammenhänge sind durch weitere Studien zu erhärten.

Kommentar

Der Referent dieser Arbeit hat mit den Schlussfolgerungen als auch der Methode des Papers einige Probleme. Ein nicht zu unterschätzender Bias bei den spontanen Meldungen von Komplikationen liegt schon allein darin begründet, dass durch die Beipackzettel eine entsprechende Erwartungshaltung aufgebaut wird. Auch sind einige von den genannten Nebenwirkungen, zum Beispiel spinale Nekrose, so selten, dass hier eher eine zufälliges Zusammentreffen anzunehmen ist. Darüber hinaus wird in diesen Meldesystemen nicht sichergestellt, wie die vermuteten Diagnosen abgesichert wurden. Ein weiteres, wohl in der Arbeit diskutiertes, aber letztlich nicht befriedigend gelöstes Problem ist die Unterscheidung inwieweit die gefundene Assoziation nicht durch die Grunderkrankung Migräne allein bedingt ist. So gibt es einige Studien, die eine vermehrte Komplikationsrate bei Schwangerschaft von Migräne-Patientinnen beschreiben. Gerade bei Patientinnen mit Migräne ist Eklampsie in der Schwangerschaft vermehrt beschrieben worden. Darüber hinaus wurde gerade in früheren Studien und Auswertungen ein extrem niedriges Nebenwirkungsrisiko der Triptane beschrieben. Selbstverständlich soll dieses aber nicht dahin verstanden werden, Triptane außerhalb der Indikation und unter Nichtbeachtung der Kontraindikationen zu verschreiben. Die Arbeit verwirrt mehr, als dass sie zu einer Lösung bzw. sichereren Verschreibungspraxis führt.

Prof. Dr. A. Straube, München

Literatur

- 1 Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 759–769
- 2 Dodick D, Lipton RB, Martin V et al.; Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004; 44: 414–425

Clusterkopfschmerz

Strukturelle zerebrale Veränderungen

Mehr und mehr Studien haben in den letzten Jahren mittels Kernspintomografie strukturelle Veränderungen des Gehirns bei Clusterkopfschmerzpatienten untersucht. Während in den frühen Studien Veränderungen im Hypothalamus sehr stark im Vordergrund zu stehen schienen, deuten neuere Untersuchungen eher auf komplexe Netzwerkveränderungen hin. S. Naegel et al. haben den aktuellen Stand der Literatur nun übersichtlich zusammengefasst.

Naegel S, Holle D, Obermann M. Structural Imaging in Cluster Headache. *Curr Pain Headache Rep* 2014; 18: 415



In den vergangenen Jahren wurde eine Reihe von Arbeiten mit verschiedenen methodischen Ansätzen wie der voxel-basierten Morphometrie (VBM), Diffusions-Tensor-Bildgebung, Spektroskopie sowie Untersuchungen zu Veränderungen der kortikalen Dicke bei Clusterkopfschmerzpatienten publiziert. Während die bei weitem überwiegende Mehrzahl der Untersuchungen Veränderungen bei den Clusterkopfschmerzpatienten feststellten, sind die Ergebnisse doch recht heterogen und nicht zwanglos in ein simples pathophysiologisches Konzept zu integrieren. Die Arbeitsgruppe um Naegel hat nun einen Übersichtsarbeit hierzu publiziert und die Studien in einen Kontext gesetzt.

Nachdem die erste publizierte VBM-Studie zu Clusterkopfschmerzen 1999 Veränderungen im Hypothalamus gezeigt hatte und nahezu zeitgleich eine weitere Studie eine Aktivierung des Hypothalamus mit-

tels PET (Positronen-Emissions-Tomografie) während akuter Attacken zeigte, fokussierten pathophysiologische Konzepte zum Clusterkopfschmerz sehr stark auf Veränderungen im Hypothalamus. Allerdings wurden nun zwischenzeitlich mehrere neuere Studien publiziert, die diese strukturellen Veränderungen nicht reproduzieren konnten, sodass vermutlich ein Konzept welches monokausal auf einer Fehlfunktion im Hypothalamus basiert zu kurz greift. Vielmehr berichten Naegel et al. nun, dass die Mehrzahl der neueren Studien Veränderungen (meist eine Reduktion der grauen Substanz) in einer Vielzahl von Hirnstrukturen zeigen, welche zum zerebralen Schmerznetzwerk gezählt werden. Eine Netzwerkfehlfunktion, möglicherweise v.a. durch Fehlfunktion antinozi-zeptiver Regelkreise, scheint somit mindestens einen Beitrag im Rahmen einer komplexeren Pathophysiologie von Clusterkopfschmerzen zu leisten.

Kommentar

Dieses fokussierte narrative Review bietet einen guten Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zur Clusterkopfschmerzpathophysiologie mit strukturellen kernspintomografischen Methoden. Die Autoren besprechen die Artikel übersichtlich geordnet nach verwendeter Methodik, sodass ein guter Vergleich der verschiedenen Studienergebnisse möglich wird. Ein kurzer Abschnitt ist zudem Fallberichten symptomatischer Clusterkopfschmerzen gewidmet. Es wird schnell klar, dass die Studienlage mit jeder publizierten Studie komplexer wird. Die Autoren fordern zu Recht, dass insbesondere mehr longitudinale Studien publiziert werden sollten, um scheinbare Widersprüche der existierenden mehrheitlich Querschnittstudien aufzulösen.

Prof. Dr. T. Sprenger, Basel, Schweiz