

Kopfschmerz News der DMKG



Deutsche Migräne- und
Kopfschmerzgesellschaft

Gepante und Ischämien

**** Mulder IA, Li M, de Vries Z, et al. Anti-migraine calcitonin gene-related peptide receptor antagonists worsen cerebral ischemic outcome in mice. *Ann Neurol* 2020; 88: 771–784

In einem ischämischen Schlaganfallmodell bei Mäusen erhöht die Vorbehandlung mit Olcegepant oder Rimegepant die Infarktgröße.

Zusammenfassung

Diese Studie ist das Ergebnis einer Kooperation zwischen der Kopfschmerz-Arbeitsgruppe in Harvard und der Arbeitsgruppe in den Niederlanden zur Kopfschmerzfor- schung. Die Autoren haben in verschiedenen Experimenten untersucht, inwieweit die Gepante Olcegepant und Rimegepant Einfluss nehmen auf die Größe und das Auftreten eines Gehirninfarakts. Dazu wurde bei Mäusen in einem Fadenmodell ein Schlaganfall gesetzt. Die Tiere wurden entweder mit einem Gepant in verschiedenen Dosierungen oder mit Placebo vorbehandelt. Es wurde untersucht, ob und in welcher Größe ein Schlaganfall auftrat. Es wurde unter- sucht, inwieweit die Gepante Einfluss nah-

men auf die Gefäßrelaxation. Bereits nach einer Okklusionszeit von bis zu 30 Minuten verdoppelten die Gepante die Infarktgröße und erhöhten signifikant das Auftreten von Infarkten. Auch das funktionelle Outcome nach einem Infarkt war schlechter unter den Gepanten als unter Placebo. Als Mechanismus konnten die Autoren feststellen, dass die Durchblutung der Kollateralen und damit die Reperfusion des Schlaganfallareals unter den Gepanten geringer war. Zusätzlich wurde festgestellt, dass Olcegepant zu einer deutlichen Hemmung der CGRP-vermittelten Relaxierung der Aorta führte. Die Autoren schließen zusammenfassend, dass das vaskuläre Risiko der Gepante neu beurteilt werden muss.

Kommentar

Es handelt sich um eine sehr umfangreiche und sehr wichtige Studie, die mit einem tierexperimentellen Ansatz die Gefahr durch die Gepante neu evaluiert hat. Zwar muss berücksichtigt werden, dass Olcegepant nicht mehr weiterentwickelt worden ist. Jedoch ist Rimegepant marktreif. In den USA sind Gepante zugelassen und es ist zu erwarten,

dass auch in Europa Gepante zugelassen werden, sowohl zur Migräneprophylaxe als auch zur Akuttherapie. Insofern stellt sich die Frage nach der Relevanz dieser Studie für den Gebrauch der Gepante im Alltag. Zwar handelt es sich um ein Mausmodell, und gerade in der Schlaganfallforschung waren Tiermodelle häufig nur schlecht auf den menschlichen Organismus zu übertragen. Allerdings sind die Daten so eindeutig, dass sie aufhorchen lassen. Gerade der Vorteil der Gepante, nämlich dass sie bei Migränepati- enten mit vaskulären Risikofaktoren eingesetzt werden können, muss in diesem Zusammenhang relativiert werden. Für die Zukunft ist zum einen zu fordern, dass weitere Untersuchungen zu den vaskulären Auswirkungen der Gepante durchgeführt werden. Zum anderen muss nach der Markteinführung in Europa, die sehr wahrscheinlich unaufhaltsam ist, sehr genau untersucht werden, welche vaskulären Ereignisse auftreten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt lassen sich leider noch keine genauen Handlungsempfehlungen ableiten, aber es ist Vorsicht geboten beim Einsatz der Gepante.

Stefan Evers, Copenbrügge

Opioidgebrauch bei amerikanischen Patienten mit Migräne

**** Lipton RB, Buse D, Friedman B, et al. Characterizing opioid use in a US population with migraine Results from the CaMEO study. *Neurology* 2020; 94: 1-e12

Mehr als ein Drittel der Patienten mit Migräne in den USA verwenden Opiode zur Attackentherapie.

Hintergrund

Im Jahr 2018 hatte Deutschland weltweit die zweithöchste Pro-Kopf-Verschreibungsrate von Opioiden, gemessen an definierten Tagesdosen pro Million Einwohner pro

Tag. Circa 70 % der Opioidverschreibungen in Deutschland entfallen auf chronischen Nichttumorschmerz. Rund 1 % der deutschen Bevölkerung erhalten kontinuierliche Opioidbehandlung wegen Nichttumorschmerz. Hinweise auf eine Opioidepidemie, wie es in den USA gesehen wird, gibt es in Deutschland nicht [1]. Die zweite Aktualisierung der AWMF S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen“ erklärt explizit primäre Kopfschmerzen als Kontraindikation für den Einsatz von Opioiden [2]. Zudem sind laut S1-Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe

der Migräne“ Opioid-Analgetika in der Therapie akuter Migräneattacken nicht zu verwenden [3].

Zusammenfassung

Ziel der Studie war die Bestimmung der Prävalenz und Risikofaktoren im Zusammenhang mit Opioidkonsum bei der Behandlung von Migräne in den USA. Dazu wurden 867 Patienten mit Migräne, die über den Einsatz von Opioiden zur Behandlung von Migräne berichteten, hinsichtlich Demografie und klinischer Merkmale untersucht. Die analysierten Daten stammen aus der Ca-

MEO-Studie (Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes) und wurden als Querschnitts- und Internetstudie erhoben, um Soziodemografie, klinische Charakteristika und Migränebelastung/-beeinträchtigung von Opioidkonsumenten im Vergleich zu Nichtkonsumenten zu vergleichen. Faktoren, die mit dem Opioidkonsum assoziiert sind, wurden mithilfe logistischer Regressionsmodelle identifiziert.

Von 2388 Befragten mit Migräne, die verschreibungspflichtige Medikamente zur Akutbehandlung verwenden, gaben 36,3% an, dass sie Opioide zur Behandlung von Kopfschmerzen verwenden. Dabei zeigten Opioidkonsumenten signifikant mehr Komorbiditäten, eine größere kopfschmerzbedingte Beeinträchtigung und eine schlechtere Lebensqualität. Regressionsmodelle deckten Faktoren auf, die signifikant mit dem Opioidkonsum assoziiert sind, darunter männliches Geschlecht, Body-Mass-Index, Allodynie, zunehmende monatliche Kopfschmerzhäufigkeit, andere Schmerzen, Angst und Depression, ≥ 1 kardiovaskuläre Komorbidität und Inanspruchnahme der Notaufnahme bei Kopfschmerzen in den letzten 6 Monaten. Ärztlich diagnostizierte Migräne war mit einer signifikant verringerten Wahrscheinlichkeit des Opioidkonsums assoziiert. Die Verteilung von Opioidkonsum und Nichtkonsum in den einzelnen Fachgebieten unterschied sich signifikant. Opioidkonsum erfolgte häufiger, wenn die Kopfschmerzen von Schmerzspezialisten behandelt wurden, seltener bei Behandlung durch Neurologen und Kopfschmerzspezialisten. Von den Opioidkonsumenten gaben 24,5% an, ein Opioid an 10 oder mehr Tagen pro Monat zu verwenden. Darüber hinaus war die Wahrscheinlichkeit, dass Opioidkonsumenten Triptane einnahmen geringer als bei Nichtopioidkonsumenten.

Kommentar

Diese Studie aus den USA zeigt, dass mehr als ein Drittel der untersuchten Patienten mit Migräne Opioide als Akutmedikamente einnahmen. Aktuelle Therapieleitlinien

[3] empfehlen, aufgrund von unzureichender Wirksamkeit, Mangel an Migräne-Spezifität, umfangreichen Nebenwirkungen, Risiken von Übergebrauch und Chronifizierung sowie dem Potenzial für Abhängigkeit, Missbrauch und Fehlanwendung, Opioide nicht zur Migränetherapie einzusetzen. Nichtsdestotrotz werden Opioide, insbesondere in den USA, häufig zur Migränetherapie eingesetzt.

Für die Gruppe der Opioidkonsumenten fielen Versorgungsunterschiede auf. Opioidkonsumenten hatten seltener eine ärztlich diagnostizierte Migräne, zeigten häufigere Vorstellungen in der Notaufnahme und wurden ärztlich häufiger von allgemeinen Schmerzspezialisten behandelt. Da die Gruppe der Opioidkonsumenten auch deutlich höhere Alltagseinschränkungen durch die Migräne zeigte und häufiger kardiovaskuläre sowie psychische Erkrankungen aufwies, ist insbesondere für diese Risikogruppe die Versorgung zu verbessern, was in der Folge eine Reduktion direkter und indirekter Krankheitskosten nach sich ziehen wird. Als Konsequenzen dieser Studie sollte die allgemeine Aufmerksamkeit für Migräne als neurologische Erkrankung geschärft werden. Das kann z. B. in Form von „Awareness“-Kampagnen passieren. Darüber hinaus sollte die allgemeinärztliche Ausbildung zum Thema Migräne verbessert werden, bereits im Medizinstudium aber auch in den Weiterbildungsordnungen. Außerdem ist auch für nicht ärztliche medizinische Berufe eine solche verstärkte Ausbildung relevant, da die Migräne mit einer Prävalenz von ca. 10% in Europa eine häufige Erkrankung ist. Als sinnvolle Maßnahme sind z. B. Fortbildungen für Krankenschwestern zu nennen (www.dmk.de – headache nurse Kurse). Der in dieser Studie aufgezeigte Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und höherem Opioidkonsum bestätigt frühere Ergebnisse. Jedoch erfordert der Zusammenhang Geschlecht und Opioideinnahme weitere Studien.

Es wurde auch eine höhere Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen, Depressi-

on und Angst bei Opioidkonsumenten festgestellt. Hier ist ebenso eine weitere Untersuchung dieses Zusammenhanges erforderlich. Es bleibt zu klären, ob Opioide zu einer Zunahme von Depressionen und Angstzuständen beitragen oder ob die psychiatrischen Komorbiditäten zur Zunahme der Migräne führen mit einer daraus resultierenden Zunahme von Opioideinnahmen bzw. welchen Anteil beide Phänomene haben. Diese Analyse konnte Risikofaktoren nicht von den Folgen des Opioidkonsums unterscheiden; daher sind weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um die Entwicklung von Strategien zur Verringerung des unangemessenen Opioidkonsums bei Migräne zu leiten. Einschränkend ist zu bemerken, dass die Studie Daten aus einem landesweiten Online-Panel nutzte, um repräsentativ die US-Bevölkerung abzubilden. Allerdings waren die Teilnahmeraten niedrig und die Subanalyse umfasst eine kleine Gruppe von Personen, die verschreibungspflichtige Medikamente gegen Migräne einsetzen. Hier ist mit einem Partizipationsbias zu rechnen. Darüber hinaus ist bekannt, dass in den USA im Gegensatz zu Deutschland eine Opioid-epidemie existiert.

Zusammenfassend leistet diese Untersuchung einen wertvollen Beitrag, die Eigenschaften von Patienten mit Opioideinnahme zur Migränetherapie zu erfassen und Ansätze für die Verbesserung der medizinischen Versorgung abzuleiten.

Gudrun Goßrau, Dresden

Literatur

- [1] Petzke F, et al. Pain Rep 2020; 5(5): e840
- [2] Häuser W, et al. Der Schmerz 2020; 34: 204–244
- [3] Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. Entwicklungsstufe: S1. AWMF-Registernummer: 030/057, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) (Hrsg)

Occipitale Nervenstimulation zur Behandlung therapierefraktärer chronischer Migräne im klinischen Alltag – wirksam, aber komplikationsträchtig

** Ashkan K, Sokratous G, Göbel H, et al. Peripheral nerve stimulation registry for intractable migraine headache (RELIEF): a real-life perspective on the utility of occipital nerve stimulation for chronic migraine. *Acta Neurochirurgica* 2020. doi: 10.1007/s00701-020-04372-z

Ergebnisse des peripheren Nervenstimulations-Registers (RELIEF).

Zusammenfassung

Es werden die Ergebnisse der Real-life-Daten von 18 spezialisierten Kopfschmerzzentren in 6 Ländern über die Wirksamkeit und Verträglichkeit der occipitalen Nervenstimulation (ONS) bei Patienten mit chronischer Migräne mittels implantierbarem Stimulationsgerät von Abbott vorgestellt. Es wurden 112 Patienten mit chronischer Migräne (≥ 15 Kopfschmerztage im Monat) nach Implantation eines ONS in die open-label, unkontrollierte Studie eingeschlossen und über 24 Monate nachverfolgt. Die Patienten hatten mindestens 3 nicht erfolgreiche medikamentöse Therapieversuche und waren durch ihre Erkrankung sehr stark eingeschränkt. Nach 3 Monaten waren 21,7 % der Patienten 50%-Responder (in Bezug auf

Angabe der Schmerzlinderung in %). Die Patienten berichteten von einer Reduktion der Kopfschmerztage um im Mittel 15,2 Tage pro 3 Monate. Dies nahm im Verlauf der 24 Monate auf 19,9 Tage (pro 3 Monate) zu, obwohl die Zufriedenheit mit der Therapie über den Zeitverlauf abnahm. Dies lag am ehesten an der relativ hohen Komplikationsrate in Zusammenhang mit der Stimulation. 64 Patienten hatten eine oder mehrere gerätassoziierte Nebenwirkungen im Verlauf der Studie und bei 17 Patienten wurde das Stimulationsgerät wieder explantiert. Am häufigsten waren Elektrodenbrüche oder Verlagerung der Elektroden sowie Taubheitsgefühl an der Stimulationsstelle und Muskelkrämpfe. Darüber hinaus berichteten Patienten von Wirksamkeitsverlust nach einigen Monaten. Trotzdem waren knapp die Hälfte der Teilnehmer (46,7 %) die bis zum Ende der Studie durchhielten ($n = 45$) nach 2 Jahren weiterhin zufrieden mit der Prozedur und würden den Eingriff auch anderen Patienten weiterempfehlen.

Kommentar

Die Studie beschreibt die Wirksamkeit und den Verlauf der ONS über 2 Jahre. Hier-

bei zeigt sich eine moderate Wirksamkeit der Stimulation um im Mittel etwa 5 Kopfschmerztage im Monat. Das ist bei dem untersuchten Patientenkollektiv mit schwer therapierbaren, auf andere Therapien nicht ansprechenden Patienten ein respektablem Therapieerfolg. Die Kehrseite dieses invasiven Verfahrens wird ebenfalls offen dargestellt. Mehr als die Hälfte der Patienten mussten die Studie vorzeitig beenden und viele haben sich das Stimulationssystem wieder explantieren lassen oder mussten sich im Verlauf einer Revisionsoperation unterziehen. Hier zeigt sich, dass die eingesetzte Technik und möglicherweise die angewendeten chirurgischen Verfahren noch nicht ganz ausgereift sind, bzw. in Zukunft noch deutlich verbessert werden könnten. Trotzdem kann die Occipitalisstimulation für ausgewählte Patienten, bei denen alle anderen Therapieverfahren keine ausreichende Linderung erbracht haben, durchaus eine sinnvolle und vielversprechende Therapieoption sein.

Mark Obermann, Seesen

Kopfschmerzen bei Covid-19

*** Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, et al. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. *Headache* 2020. doi: 10.1111/head.13967

** Tolebeyan AS, Zhang N, Cooper V, et al. Headache in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Narrative Review. *Headache* 2020. doi: 10.1111/head.13980

Bei Covid-19-Infektionen kommt es bei 20–70 % der Patienten zu Kopfschmerzen, die zum Teil migräneartig sein können. Ähnliches findet man auch bei anderen viralen Allgemeininfektionen.

Hintergrund

In den letzten Monaten hat das Thema Covid-19 die medizinische Fachwelt erfasst und so ist es nicht überraschend, dass sich zuletzt die Berichte über neurologi-

sche Komplikationen im Rahmen von Covid-19-Infektionen gemehrt haben. Hervorzuheben ist die erhöhte Inzidenz von ischämischen Schlaganfällen. In diesem Kontext sind die Berichte über Kopfschmerzen im Rahmen der Erkrankung zu sehen.

Zusammenfassung

Membrilla und Kollegen untersuchten in einem Schwerpunktkrankenhaus für Covid-19-Infektionen in Madrid im Zeitraum von 4 Wochen im April 2020 Patienten mit gesicherten bzw. hochwahrscheinlichen Covid-19-Infektionen in Bezug auf Kopfschmerzsymptome. 145 Patienten wurden eingeschlossen, knapp 70 % berichteten über Kopfschmerzen. Patienten mit einer gesicherten Infektion hatten häufiger eine Anosmie und Pneumonie. In den meisten Patienten trat der Kopfschmerz simul-

tan mit der Infektion auf, war von moderater bis starker Intensität, holozephal bzw. frontal. Migränesymptome wie Lichtscheu, Lärmempfindlichkeit und Verstärkung durch körperliche Anstrengung waren häufig. Patienten mit einer Migräne in der Vorgeschichte berichteten früher über Kopfschmerzen (Beginn vor Atemproblemen), länger anhaltende Schmerzen und höhere Intensität. Darüber hinaus zeigten Patienten mit Kopfschmerzen häufiger Myalgien. Die Autoren diskutieren mögliche Mechanismen, wie es zu der Kopfschmerzentsstehung kommt, wobei eine Verursachung durch im Serum erhöhte Entzündungszytokine am wahrscheinlichsten ist.

Tolebeyan und Kollegen haben eine Literatursuche mit den Stichworten klinische Manifestation, neurologische Befunde bzw. Kopfschmerz bei Covid-19-Infektio-

nen durchgeführt. Das häufigste klinische Symptom ist Fieber (> 90 %) und Fatigue (> 60 %), trockener Husten (59 %), Appetitverlust (40 %), Myalgien (35 %) und Dyspnoe (31 %). Häufigste neurologische Symptome sind Benommenheit und Kopfschmerz. Dabei unterscheiden sich die angegebenen Prävalenzen erheblich zwischen den Studien und liegen zwischen 6,5 % und 71 %. Die meisten Studien liegen bei 6 %–21 %. Zerebrovaskuläre Ereignisse kommen bei 1 %–5 % der Patienten vor. Die Autoren zitieren Studien, die bei Influenza-A-Infektionen Kopfschmerzen bei 54 % und bei Influenza B bei 34 % der Patienten gefunden haben. Als Ursache der Kopfschmerzen werden neben erhöhten Entzündungszytokinen ischämische Ereignisse, direkter Virusbefall des ZNS und Hypoxie durch respiratorische Probleme diskutiert.

Kommentar

Die Ergebnisse sind nicht überraschend, aber trotzdem wert berichtet zu werden. Zusammengefasst entspricht die Klinik der, die man auch bei anderen fieberhaften viralen Infekten findet. Bei allen Erkrankungen oder Situationen bei der es zu einer Ausschüttung von Entzündungszytokinen kommt (IL-2; IL-6, TNF-alpha usw.) beobachtet man auch Kopfschmerzen. Eine weniger bekannte Ursache sind dabei z. B. die periodischen Fiebersyndrome, bei denen z. B. der Einsatz von IL-2-Antagonisten zur Prophylaxe der Fieberepisoden, die typischerweise mit Kopfschmerzen einhergehen können eingesetzt werden. Die IHS-Klassifikation definiert diese durch einen viralen Infekt

ausgelösten Kopfschmerz unter dem Kapitel 9.2.2 „Kopfschmerz zurückzuführen auf eine systemische virale Infektion“. Die ätiologische Diskussion sollte sich daher auf die Effekte von Entzündungsmediatoren auf das trigeminovaskuläre System fokussieren. Es ist schon länger bekannt, dass es bei Patienten mit einer Migräne subtile Unterschiede in der Expression von z. B. IL-2 oder TNF-alpha gibt. Diese, nennen wir es vermehrte Vulnerabilität des trigeminovaskulären Systems, könnte gut die gefundenen Zusammenhänge mit Stärke und Dauer der Kopfschmerzen bei vorbekannter Migräne erklären. Eine Verursachung der Kopfschmerzen durch angenommene Mikroembolien in den Kortex dürfte nur in wenigen Fällen zu diskutieren sein. Die Kopfschmerzen als Folge einer normobaren Hypoxie durch die Pneumonie kann für die Mehrzahl der untersuchten Patienten nicht angenommen werden, da nur ein geringer Anteil stationär bzw. intensivmedizinisch behandelt wurde. Letztlich stellt sich die Situation bezüglich Kopfschmerzen bei Covid-19-Infektion vergleichbar der bei z. B. Influenza-Infektionen dar.

Andreas Straube, München

Literatur

- [1] Keddie S, et al. *Curr Treat Options Neurol* 2018; 20(10): 43
- [2] Empl M, Straube A. *Anästhesist* 2001; 50(10): 783–91
- [3] Song X, et al. *JAMA Netw Open* 2020; 3(9): e2020495

INFORMATION

- ***** Exzellente Arbeit, die bahnbrechende Neuerungen beinhaltet oder eine ausgezeichnete Übersicht bietet
- **** Gute experimentelle oder klinische Studie
- *** Gute Studie mit allerdings etwas geringerem Innovationscharakter
- ** Studie von geringerem klinischen oder experimentellen Interesse und leichteren methodischen Mängeln
- * Studie oder Übersicht mit deutlichen methodischen oder inhaltlichen Mängeln

Die Kopfschmerz-News werden betreut von: Priv.-Doz. Dr. Ruth Ruscheweyh, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum der Universität München, Marchioninstr. 15, 81377 München, Tel. 089/440073907, ruth.ruscheweyh@med.uni-muenchen.de

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