

## Kopfschmerz News der DMKG



Deutsche Migräne- und  
Kopfschmerzgesellschaft

### Behandlung der chronischen Migräne mit Botulinumtoxin in der Schwangerschaft

\*\*\* Wong HT, Khalil M, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. J Headache Pain 2020; 21: 129

Eine Fallserie mit 45 Patientinnen zeigt keine negativen Effekte.

#### Zusammenfassung

Die Frage, ob Botulinumtoxin während einer Schwangerschaft sicher angewendet werden kann, beschäftigt die klinische Forschung seit Beginn des Einsatzes in der Therapie vor über 40 Jahren. Dabei haben sich keine Hinweise auf eine embryonale Toxizität durch Botulinumtoxin ergeben. Dennoch ist es wichtig und hilfreich, möglichst viele Daten zu sammeln. Eine englische Arbeitsgruppe hat sich die Dokumentationen aller Patientinnen, die wegen einer chronischen Migräne mit Botulinumtoxin behandelt worden waren, angeschaut und diese durch eine Nachbefragung ergänzt. Die Analyse dieser

Datenauswertung liegt nun in einer Publikation vor. Insgesamt konnten 45 Schwangerschaften ermittelt werden, in denen Botulinumtoxin wegen chronischer Migräne gegeben worden war. Dies umfasste einen Zeitraum von mehreren Jahren. 13 dieser Frauen stoppten die Behandlung mit Botulinumtoxin während der Schwangerschaft, die übrigen setzten die Behandlung fort. Es wurde nur ein Schwangerschaftsabbruch registriert, ansonsten verliefen sämtliche Schwangerschaften unauffällig und ohne Missbildungen nach der Geburt. Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Gabe von Botulinumtoxin aufgrund einer chronischen Migräne während einer Schwangerschaft wahrscheinlich unbedenklich ist.

#### Kommentar

Die Studie bestätigt, was wir aus vielen anderen Untersuchungen bereits wissen, nämlich dass die Gabe von Botulinumtoxin wäh-

rend einer Schwangerschaft unabhängig von der Indikation wahrscheinlich unbedenklich ist. Es ist insofern auch nicht zu erwarten, dass bei der Indikation Migräne andere Ergebnisse erzielt werden als z. B. bei der Indikation Dystonie oder der Indikation Kosmetik. Die Fallserie in dieser Publikation ist relativ klein. Hilfreicher wären große Registerdatenbanken, die zentral geführt werden, wie dies z. B. für die Antikonvulsiva besteht. Auch Register der einzelnen Firmen während sinnvoll, wie wir diese z. B. für Triptane zur Verfügung haben. Auch weiterhin wird man Frauen abraten, Botulinumtoxin in der Schwangerschaft einzusetzen. Bei schweren Verlaufsformen und in Absprache mit der Patientin kann jedoch die Risikoabwägung auch einmal für einen Einsatz von Botulinumtoxin sprechen.

Stefan Evers, Copenbrügge

### Erster Lockdown im Frühjahr 2020 reduzierte die Migränehäufigkeit

\*\*\*\* Verhagen IE, van Casteren DS, de Vries Lentsch S, et al. Effect of lockdown during COVID-19 on migraine: A longitudinal cohort study. Cephalalgia 2021, doi: 10.1177/0333102420981739.

Eine longitudinale Kohortenstudie untersuchte in den Niederlanden den Effekt des Lockdowns im Rahmen der Covid-19-Pandemie auf Migräne mit Hilfe elektronischer Tagebücher.

#### Zusammenfassung

Diese Studie untersucht die Auswirkungen des ersten Lockdowns in den Niederlanden während der Corona-Pandemie im Frühjahr 2020 auf Patienten mit Migräne. Die Datenerhebung erfolgte im Kopf-

schmerzzentrum Leiden mit Hilfe elektronischer Tagebücher. Für 870 Patienten wurden kopfschmerzrelevante Daten einer Periode vor dem Lockdown (16.01.2020 bis 11.03.2020) mit der Zeit im ersten Lockdown (12.03.2020 bis 06.05.2020) verglichen. Die Patienten wurden täglich zu einem festen Zeitpunkt zur Dateneingabe aufgefordert. Erfasst wurden die Kopfschmerzhäufigkeit, Kopfschmerzcharakteristik, Begleitsymptome, Akutmedikation, Änderungen der medikamentösen Prophylaxe. Daten zu Wohlbefinden und Schmerzbewältigung wurden mit einer visuellen Analogskala erfasst. Als Kopfschmerztag wurden Tage mit mindestens einer Stunde Kopfschmerz oder Einnahme von Akutmedikation gewertet. Ein Algorithmus analysierte diese Tage und

ordnete sie hinsichtlich der Erfüllung der CHD-3-Kriterien und der Triptaneinnahme als Migränetage oder nicht migränebedingte Kopfschmerztage ein. Weitere erhobene Daten umfassten Alter, Geschlecht, Depression (Kriterien: erhöhte Werte in Depressionsfragebögen HADS-D > 7, CES-D > 15, bekannte Diagnose, Einnahme von Antidepressiva), chronische Migräne und medikamentöse Prophylaxe (Kriterien: Dosisänderung, Therapiebeginn oder -unterbrechung).

Im Vergleich der 28 bzw. 56 Tage direkt vor und im Lockdown wurde ein gemischt lineares Modell angewendet mit stabilen Variablen (Alter, Geschlecht, Depression, chronische Migräne, Änderung der Prophylaxe) und dem individuellen Patienten als zufälli-

ge Größe. Von den 870 Befragten führten 592 das Tagebuch mit einer 80%igen Adhärenz. Diese Probandengruppe wurde in das Follow-up eingeschlossen. Das mittlere Alter lag bei 46,2 Jahren. Ca. 80 % der Patienten waren Frauen und bei über der Hälfte war eine Migräne ohne Aura diagnostiziert. Weniger als 20 % der Patienten hatten eine chronische Migräne oder erfuhr eine Änderung der medikamentösen Prophylaxe. Bei fast der Hälfte der Patienten war zu Beginn der Untersuchung eine Depression bekannt. Im Verlauf kam es im Lockdown (im Vergleich zu vor dem Lockdown) zur Reduktion der Migränetage (von 7,39 auf 6,92 Tage/Monat,  $p = 0,002$ ) und Analgetikatage (von 5,47 auf 4,99 Tage/Monat,  $p < 0,001$ ), das Wohlbefinden stieg (von 6,35 auf 6,47 auf der Skala von 1–10,  $p < 0,001$ ). Es gab keine Änderungen der nicht migränebedingten Kopfschmerztage oder der Schmerzbewältigungsstrategie. Als Ursache wird eine Kombination aus Homeoffice, Reduktion von sozialem Stress und höherer Organisationsfreiheit des Alltags diskutiert.

## Kommentar

Durch Nutzung elektronischer Tagebücher gelang eine zügige und zuverlässige Datensammlung einer größeren Gruppe von 592 Patienten mit Migräne in der Phase direkt vor und im ersten Lockdown der Corona-Pandemie 2020. Zusammenfassend bildet sich ein positiver Effekt auf die Migräne durch diesen Lockdown ab. Lockdown-bedingte Alltagsveränderungen wie Homeoffice, verringerte soziale Verpflichtungen oder Flexibilität der Alltagsgestaltung sind als Ursachen der Migränereduktion anzunehmen. Auch wenn sich hinsichtlich der Schmerzbewältigung keine signifikanten Änderungen ergaben, können Migräneattacken durch die gewonnene Flexibilität im Alltag sicher anders bewältigt werden. Der kurze Untersuchungszeitraum begünstigt die Erfassung positiver Effekte. Kritisch ist zu bemerken, dass das individuelle Wohlbefinden lediglich auf einer 1-dimensionalen numerischen Skala (1 sehr schlecht bis 10 sehr gut) abgebildet wurde. Interessanterweise wurden Veränderungen nicht migränebedingter Kopfschmerztage nicht nach-

gewiesen, was deren Resistenz gegenüber kurzfristigen Verhaltensänderungen vermuten lässt.

Sorgen zur Arbeitsplatzsicherheit, finanziellen Situation, Wohnsituation sowie der Kinderbetreuung oder verminderte sportliche Aktivitäten, z. B. durch das Schließen von Fitnessstudios oder Sportgruppen sind Effekte eines längeren oder wiederholten Lockdowns, die die Migräne negativ beeinflussen können. Außerdem kann die andauernde Pandemiesituation die Ausprägung komorbider depressiver Symptome begünstigen. Die möglichen negativen Auswirkungen verdeutlichen die Notwendigkeit der weiteren Datenerhebung auch im zweiten Lockdown und darüber hinaus. Diese Entwicklungen haben einen relevanten Einfluss auf die Versorgungsrealität der Patienten mit Migräne und Kopfschmerzen in Deutschland. Aufgrund der Aktualität haben wir 4 Sterne vergeben.

Marie Frost, Dresden

## Weitere Hinweise für die Wirksamkeit von Galcanezumab in episodischem Clusterkopfschmerz

\*\*\* Kudrow D, Andrews JS, Rettiganti M, et al. Treatment outcomes in patients treated with galcanezumab vs placebo: post hoc analyses from a phase 3 randomized study in patients with episodic cluster headache. *Headache* 2020; 60: 2254–2264

Eine Post-hoc-Analyse des RCT zeigt: Galcanezumab führt zu einer schnelleren Abnahme der Attacken im Vergleich zu Placebo.

### Hintergrund

In Deutschland gibt es keine zugelassene spezifische, prophylaktische Medikation für den Clusterkopfschmerz. Aus einer Patienten- und Arztbefragung aus den USA, England und Deutschland wurde ersichtlich, dass Clusterkopfschmerz-Patienten häufig mit viel Akutmedikation, aber seltener mit einer prophylaktischen Behandlung versorgt werden [1]. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit von wirksamen und verträglichen Prophylaxen. Vor dem Hintergrund der beiden Galcanezumab-Studien, in der nur in der episodischen Clusterkopfschmerz-Studie der primäre Endpunkt erreicht werden konnte [2, 3] sowie vor dem Hintergrund der beiden vorzeitig beendeten Fremanezumab-Studien [4, 5] stellt sich die Frage, welche Parameter für die klinische Prüfung von Medikamenten sinnvoll sind.

### Zusammenfassung

Die Studie ist eine Post-hoc-Analyse der Daten der multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Phase-III-Studie, die die Wirkung von Galcanezumab 300 mg s. c. in episodischem Clusterkopfschmerz untersuchte [3]. Patienten wurden während einer aktiven Episode randomisiert und durchliefen eine Baseline-Phase (10–15 Tage), eine 8-wöchige Behandlungsphase (Galcanezumab 300 mg s. c. oder Placebo) und eine anschließende Nachbeobachtung (16 Wochen). Primärer Endpunkt war die Reduktion der wöchentlichen Clusterkopfschmerz-Attacken in Woche 1–3, der erreicht werden konnte. In der Galcanezu-

mab-Gruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion der wöchentlichen Attackenzahl im Vergleich zur Placebo-Gruppe (8,7 vs. 5,2, Attacken;  $p = 0,04$ ). In der Analyse wurde die mittlere Zeit bis zum Auftreten einer  $\geq 50\%$ igen,  $\geq 75\%$ igen und  $100\%$ igen Reduktion der wöchentlichen Attackenfrequenz und der Gebrauch von Akutmedikation in den beiden Gruppen verglichen. Darüber hinaus stellten sich die Autoren die Frage, wie ein Therapieansprechen (responder definition) aus Patientensicht (patient reported outcomes) definiert werden kann. 106 Patienten (Placebo  $n = 57$ ; Galcanezumab  $n = 49$ ) wurden eingeschlossen mit einem ähnlichen Gebrauch von Akutmedikation, Krankheitscharakteristika und Demografie in beiden Gruppen. Die Zeit bis zu einer  $\geq 50\%$ igen,  $\geq 75\%$ igen und  $100\%$ igen Attackenreduktion war signifikant kürzer in der Galcanezumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Durchschnittlich trat eine Reduktion von Clusterkopfschmerz-Attacken 9–10 Tage früher auf (Galcanezumab vs. Placebo: Median  $\geq 50\%$ : 5 vs. 14 Tage; Median  $\geq 75\%$ : 11

vs. 21 Tage; Median 100 %: 22 vs. 32 Tage;  $p < 0,05$ ).

In der Galcanezumab-Gruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion im gepoolten Akutmedikationsgebrauch während Woche 1–3 (Galcanezumab vs. Placebo: 11,0 vs. 5,5;  $p = 0,017$ ), wobei in den einzelnen Akutmedikationsgruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Die klinisch bedeutsame Reduktion von Kopfschmerzattacken wurde mittels der Patient Global Impression of Improvement-Skala (PGI-I) untersucht. Diese Skala ist ein allgemeines Maß, um Patientenzufriedenheit mit einer Intervention zu untersuchen und reicht von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“. Patienten, die auf dieser Skala „viel besser“ angaben, hatten eine Attackenreduktion um 42,9 % in Woche 1–3; Patienten, die eine Verschlechterung auf dieser Skala angaben, erlitten eine Häufung ihrer Attacken. Signifikant mehr Patienten in der Behandlungsgruppe fühlten sich in Woche 1–3 „viel

besser“ im Vergleich zur Placebo-Gruppe ( $p = 0,009$ ).

## Kommentar

Einschränkend muss unbedingt bedacht werden, dass die Studie eine Post-hoc-Analyse und die Anzahl der Probanden nicht hoch ist, was die Auswertung der einzelnen Akutmedikationsklassen erschwert. Aus klinischer Sicht verdeutlicht die Studie den hohen Gebrauch von Akutmedikation während einer Episode und sollte Behandler und Patienten Anlass geben, frühzeitig eine prophylaktische Medikation zu erwägen. Interessant ist auch die Einnahme von Paracetamol/NSAR, die trotz fehlender Empfehlungen in den Leitlinien häufig eingenommen wird. Dies ist eine Erfahrung, die aus unserer Kopfschmerz-Ambulanz bekannt ist und sicherlich in Deutschland in den Verordnungsvorgaben mitbegründet ist, aber nochmals die Notwendigkeit einer prophylaktischen Medikation unterstreicht. Aus wissenschaftlicher Sicht scheint ein grundlegendes Pro-

blem der Clusterkopfschmerz-Studien das wellenförmige Auftreten der Attacken zu sein. In dieser Hinsicht könnten krankheitsspezifische Patienteneinschätzungen die bekannten Endpunkte ergänzen und die Studie konnte zeigen, dass die PGI-I-Skala ein gutes Maß für das subjektive Ansprechen sein könnte.

Katharina Kamm, München

## Literatur

- [1] Nichols R et al. Acute and preventive treatment patterns in episodic cluster headache: Findings from the United States, United Kingdom and Germany (P5. 10–015). 2019, AAN Enterprises
- [2] Dodick DW, et al. Cephalalgia 2020; 0333102420905321
- [3] Goadsby PJ, et al. New England Journal of Medicine 2019; 381(2): 132–141
- [4] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964338>
- [5] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02945046>

## Clusterkopfschmerz ist eine der intensivsten Schmerzarten: Ergebnisse der internationalen Clusterkopfschmerzbefragung

\*\*\* Burish M, Pearson S, Shapiro R, et al. Cluster headache is one of the most intensely painful human conditions: Results from the International Cluster Headache Questionnaire. Headache 2020. doi: 10.1111/head.14021

Die im Vergleich zu anderen Schmerzen hohe Intensität des Clusterkopfschmerz konnte in einer internationalen Querschnittsbefragung verifiziert werden.

## Hintergrund

Clusterkopfschmerz wird in der Literatur als eine der intensivsten Schmerzarten beschrieben. Auch in der Internationalen Kopfschmerzklassifikation (ICHD-3) sind „starke oder sehr starke Schmerzattacken“ ein essenzielles diagnostisches Kriterium für Clusterkopfschmerz. Allerdings fehlen empirisch belastbare Daten zur subjektiv erlebten Schmerzintensität bei Clusterkopfschmerz, insbesondere auch im Vergleich mit anderen Schmerzintensitäten.

## Zusammenfassung

In der Publikation werden Teilergebnisse einer umfassenden, online-basierten Querschnittsbefragung zur Erfassung von verschiedenen Parametern bei Clusterkopfschmerz dargestellt. Die Befragung wurde in 4 englischsprachigen Ländern (Australien, Kanada, Großbritannien und USA) durchgeführt. Der eingesetzte 152 Items umfassende Fragebogen (Cluster Headache Questionnaire, CHQ) besteht aus 8 Teilen: Einleitung, Screening der Symptome, demografische Daten, Krankheitsverlauf und -erfahrungen, Behandlung, Beck Depressions-Inventar II (BDI-II), Hopelessness Depression Symptom Questionnaire (HDSQ), Befragungsende. Die von den Teilnehmern angegebene Diagnose wurde zusätzlich des Fragebogens geschilderten (Begleit-)Symptome validiert. Es wurden die Daten von insgesamt 1604 Personen mit Clusterkopfschmerz analysiert. Ein Schwerpunkt der Analysen war der Vergleich von berichteter Intensität des Clusterkopfschmerz (Numerische Rating-Skala, NRS von 0 bis 10) mit

anderen Parametern der Erkrankung (z. B. Attackendauer, -frequenz, autonome Begleitsymptome, psychische Belastung). Dabei wurden die Studienteilnehmer auch gefragt, wie sie die Schmerzintensität bei Clusterkopfschmerz mit anderen, ebenfalls erlebten Schmerzerfahrungen (z. B. Geburtsschmerz, Nierensteinleiden, Bauchspeicheldrüsenentzündung) vergleichen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Intensität von Clusterkopfschmerzen statistisch signifikant tatsächlich als am höchsten ( $M = 9,7$ ;  $n = 1604$ ) eingeschätzt wurde, gefolgt von Geburtsschmerz (weibliche Studienteilnehmer,  $M = 7,2$ ;  $n = 308$ ), Bauchspeicheldrüsenentzündung ( $M = 7,0$ ;  $n = 30$ ), Nierensteinleiden ( $M = 6,9$ ;  $n = 239$ ) und Gallensteinleiden ( $M = 6,3$ ;  $n = 111$ ). Die Schmerzintensität einer Schusswunde ( $M = 6,0$ ;  $n = 25$ ), einer Migräneattacke ( $M = 5,4$ ;  $n = 663$ ) sowie einer Gürtelrose (Herpes Zoster,  $M = 4,6$ ;  $n = 165$ ) wurde jeweils als deutlich niedriger eingeschätzt. Des Weiteren zeigte sich, dass die meisten Studienteilnehmer (72,1 %) ihren Clusterkopfschmerz mit einer maxi-

malen Intensität (NRS = 10) bewerteten. Diese Teilnehmer hatten statistisch signifikant mehr autonome Begleitsymptome, häufigere Attacken und eine höhere psychische Belastung (HDSQ-Score) als die Teilnehmer, die eine geringere Intensität ihrer Clusterkopfschmerzattacken angaben ( $7 \leq \text{NRS} < 10$ ). Keine Unterschiede zwischen Teilnehmern mit maximaler und nicht maximaler Schmerzintensität gab es hinsichtlich Attackendauer, Ausmaß der motorischen Unruhe in der Attacke sowie dem Ansprechen auf Akut- oder Präventivmedikation (ausgenommen Kalziumkanalblocker).

## Kommentar

Die sehr gut konzipierte, an einer relativ großen, internationalen Stichprobe durchgeführte Befragung liefert einen Beleg für die der Clusterkopfschmerzkrankung zugeschriebenen hohen Schmerzintensität. Bemerkenswert ist dabei die Idee, die Befragungsteilnehmer einen Vergleich mit anderen – tatsächlich erlebten – Schmerz-

fahrungen vornehmen zu lassen. Das bei Patienten, Behandlern und Forschern in der Regel sehr gut bekannte und oft verwendete „0 bis 10 Schema“ der NRS wird somit auf eindrucksvolle Art mit Leben gefüllt. Bestehende Limitationen der Studie, u. a. mögliche Verzerrungen durch Ankereffekte (Beginn des Intensitätsratings mit Clusterkopfschmerz) oder das Labeln der Studie (Fokus auf Clusterkopfschmerz) werden in angemessener Form diskutiert. Die statistischen Methoden erscheinen entsprechend gut ausgewählt und geeignet. Interessant ist auch, dass Zusammenhänge von erlebter Schmerzintensität mit anderen Parametern der Erkrankung (z. B. Attackenfrequenz, Begleitsymptome) berichtet werden. Insgesamt konnte mit dieser Studie die Annahme, dass Clusterkopfschmerz zu den Schmerzarten mit der höchsten Intensität zählt, untermauert werden.

Timo Klan, Mainz

## 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

Sie wird dabei unterstützt von Dr. Thomas Dresler, Tübingen (Bereich Psychologie und Kopfschmerz), PD Dr. Gudrun Goßrau, Dresden (Bereich Kopfschmerz bei Kindern und Jugendlichen) und Dr. Katharina Kamm, München (Bereich Clusterkopfschmerz).

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