

Tab. 1. Besserung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Migräne durch Behandlung mit Onabotulinumtoxin A (Injektionen in Woche 0, 12, 24, 36 und 48) [Lipton et al.]

	Baseline	Veränderung des Scores im Vergleich zum Ausgangswert						
		W 4	W 12	W 24	W 28	W 36	W 48	W 56
HIT-6								
Plc/OnaA	65,4	-3,1	-2,6	-2,4	-6,1	-5,8	-6,1	-7,0
OnaA/OnaA	65,5	-4,5*	-4,7*	-4,8*	-7,5#	-7,0#	-7,1##	-7,7
MSQ (restriktiv)+								
Plc/OnaA	38,7	-	+9,9	+8,6	-	-	-	+21,8 [‡]
OnaA/OnaA	38,5	-	+16,2*	+17,0*	-	-	-	+25,2

HIT-6: Headache Impact Test; MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; Plc/OnaA: Placebo in der Doppelblindphase (bis W 24), dann offen Onabotulinumtoxin A; OnaA/OnaA: Onabotulinumtoxin A in der Doppelblindphase und danach; W: Woche; *p < 0,001; #p = 0,002; ##p = 0,022; ‡p < 0,05 (vs. Vergleichsgruppe zum selben Zeitpunkt).

+ Für die Parameter MSQ (präventiv) und MSQ (Emotionen) zeigten sich analoge Ergebnisse.

den der Headache Impact Test (HIT-6) und der Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) eingesetzt. Der *HIT-6* misst die Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen. Mit dem migränespezifischen *MSQ* wird ermittelt, wie stark die Migräne den Patienten in seinen Alltagsaktivitäten beeinträchtigt (restriktiv), wie stark sie ihn von solchen Aktivitäten abhält (präventiv) und welche Emotionen mit den Migräneattacken verbunden sind.

Für den HIT-6 Score zeigte sich bereits nach vier Wochen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Onabotulinumtoxin A. Bei den Patienten, die zunächst mit Placebo behandelt wurden, kam es dann unter der offenen Weiterbehandlung mit Onabotulinumtoxin A zu einer weiteren Verbesserung der Lebensqualität (Tab. 1). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für den MSQ, wobei nach einem Jahr kein Unterschied mehr zwischen den Patienten bestand, die in

der doppelblinden Phase Onabotulinumtoxin A erhalten hatten, und denjenigen die nach der doppelblinden Phase offen weiter behandelt wurden (Tab. 1).

Kommentar

Diese vorgeplante Analyse der Lebensqualität im PREEMPT-Studienprogramm zeigt, dass Onabotulinumtoxin A nicht nur zu einer Reduktion der Migräne-Tage im Vergleich zu Placebo führt, sondern auch die Lebensqualität signifikant verbessert. Dieser Effekt hält über ein Jahr an.

Quelle

Lipton RB, et al. Onabotulinumtoxin A improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program. *Cephalalgia* 2016;36:899–908.

Literatur

1. Dodick DW, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921–36.

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Migräne-Akuttherapie Attackenbehandlung mit dem CGRP-Rezeptorantagonisten Ubrogепant

In einer Placebo-kontrollierten Dosisfindungsstudie war der CGRP-Rezeptorantagonist Ubrogепant in Dosierungen von 25 bis 100 mg in der Behandlung von akuten Migräne-Attacken wirksam.

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Therapiestandard für die Behandlung von mittelschweren und schweren Migräne-Attacken sind die Serotonin-1B/1D-Agonisten („Triptane“). Bei einigen Patienten sind diese allerdings nicht wirksam oder es bestehen aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen Kontraindikationen. Für diese Patientengruppen wurden die direkten CGRP(Calcitonin-gene related peptide)-Antagonisten entwickelt. Die Entwicklung der ersten beiden Moleküle Telcagepant und MK-3207 muss-

eingestellt werden, da die Substanzen bei regelmäßiger Einnahme in einigen Fällen zu Leberschäden führten. *Ubrogепant* (Entwicklungsbezeichnung MK-1602) ist ein neuer CGRP-Rezeptorantagonist, bei dem bisher keine Leberschäden beobachtet wurden. Die vorliegende Dosisfindungsstudie wurde doppelblind und Placebo-kontrolliert durchgeführt. Sie randomisierte 834 Patienten, die je eine Migräne-Attacke behandelten. Die Dosierungen von Ubrogепant betragen 1 mg, 10 mg,

25 mg, 50 mg oder 100 mg. Die beiden primären Wirksamkeitsendpunkte waren *Schmerzfreiheit* nach zwei Stunden und eine *Besserung* der Kopfschmerzen von schwer oder mittelschwer auf leicht oder keine Kopfschmerzen nach zwei Stunden. Die primäre Hypothese war ein linearer Bezug zwischen der Dosis von Ubrogепant und Wirksamkeit mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse. Insgesamt erhielten 527 Studienteilnehmer Ubrogепant und 113 Placebo. Es fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosis und der Schmerzfreiheit nach zwei Stunden ($p_{Trend} < 0,001$). Die Prozentzahlen für *Schmerzfreiheit nach zwei Stunden* betragen

- 8,9% für Placebo,
- 5,6% für 1 mg Ubrogепant,
- 14,8% für 10 mg Ubrogепant,
- 21,4% für 25 mg Ubrogепant,
- 21,0% für 50 mg Ubrogепant und
- 25,5% für 100 mg Ubrogепant.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Ab der 25-mg-Dosis war der Unterschied zu Placebo mit $p < 0,05$ signifikant, für 100 mg mit $p < 0,01$. Die *Besserung der Kopfschmerzen* nach zwei Stunden war mit 100 mg Ubrogapant nicht signifikant unterschiedlich gegenüber Placebo, deshalb wurden die kleineren Dosen nicht statistisch ausgewertet.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, Übelkeit, Müdigkeit, Benommenheit und Somnolenz. Es bestanden aber keine signifikanten Unterschiede zwischen der aktiven Substanz

und Placebo. Eine Erhöhung der Leberenzyme wurde nicht beobachtet.

Kommentar

Diese Studie zeigt eine dosisabhängige Wirkung des CGRP-Antagonisten Ubrogapant in der Akuttherapie von Migräne-Attacken. Der therapeutische Effekt ist nicht sehr beeindruckend. Das Verträglichkeitsprofil war sehr gut. Daher würde sich Ubrogapant für Patienten eignen, die nach der Einnahme von Triptanen unter Nebenwirkungen leiden. Da jeweils nur eine Attacke be-

handelt wurde, ist aber nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen, dass es bei regelmäßiger Einnahme dieser Substanz ebenfalls zu Leberschäden kommt.

Erstaunlich ist die Tatsache, dass die Studie erst vier Jahre nach Beendigung publiziert wurde.

Quelle

Voss T, et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogapant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016;36:887–98.

Prof. Dr. med. H.-C. Diener, Essen

Kopfschmerzen bei Kindern und Jugendlichen

Möglichkeiten der altersgerechten Therapie

Im Rahmen eines Symposiums der Initiative „Schmerzlos“ im April 2016 in Tutzing wurde dargelegt, dass es neben einer häufig vorkommenden Migräne seltene idiopathische Kopfschmerzerkrankungen im Kindes- und Jugendalter gibt. Sowohl bei der Migräne als auch bei den idiopathischen Kopfschmerzen ist eine individualisierte Therapie von Bedeutung.

Etwa ein Sechstel aller Schulkinder leidet unter behandlungsbedürftigen Kopfschmerzen. Damit hat diese Erkrankung in den letzten 40 Jahren deutlich zugenommen. Die Diagnostik kindlicher Kopfschmerzen stellt in der kinderärztlichen Praxis kein spezifisches Problem dar, so Prof. Dr. med. Raymund Pothmann, Hamburg. Zumeist können organische Ursachen mithilfe der zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren sicher ausgeschlossen werden und symptomatische Kopfschmerzen erfolgreich behandelt werden. Die kinderneurologisch ausgerichtete Untersuchung dient dem Ausschluss symptomatischer Kopfschmerzen.

Therapie der Migräne

Basis jeder Behandlung ist ein Migränetagebuch. Darin eingetragen werden die Kopfschmerzen nach Auftreten, Intensität und Dauer wie auch Auslöser, Auswirkungen der Kopfschmerzen, Begleitsymptome und Medikation. Erfahrungsgemäß kann dies bereits einen therapeutischen Effekt haben. Von Bedeutung ist auch eine Verhaltensoptimierung. Zu lange Pausen zwischen

den Mahlzeiten, Rauchen, alkoholische Cocktails oder Bewegungsmangel bei stundenlangem Fernsehen sollten vermieden werden.

Bei Migräne ist eine Akuttherapie, zum Beispiel mit Ibuprofen, notwendig. Bei Nichtansprechen können die Migräne-spezifischen 5-HT_{1B/1D}-Serotonin-Agonisten („Triptane“) eingesetzt werden. Bewährt hat sich dabei Sumatriptan (Imigran®) als Nasenspray (10–20 mg) ab dem 12. Lebensjahr, im Einzelfall auch bei jüngeren Kindern. Bei vier oder mehr unbeherrschbaren Attacken pro Monat ist eine Langzeitprophylaxe über drei bis sechs Monate indiziert. Oft ist die Einnahme von Magnesium von bis zu 10 mg/kg KG ausreichend. Die Einnahme des Calciumkanalblockers Flunarizin (5 mg täglich, Einnahme abends) ist zwar gut wirksam, jedoch sehr häufig mit einer Gewichtszunahme verbunden. Betablocker wie Metoprolol (1,5 mg/kg KG pro Tag, abends) oder Propranolol (1–2 mg/kg KG pro Tag) sind ebenfalls zumeist effektiv.

Von besonderer Bedeutung ist die Verhaltenstherapie. Hiermit kann die Be-

wältigung der Kopfschmerzen eigenverantwortlich optimiert werden. Erfolgreiche Ansätze lassen sich drei Hauptgruppen zuordnen:

- Entspannungsverfahren wie die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson und autogenes Training,
- Biofeedback-Verfahren,
- Verhaltenstherapeutische „Multikomponenten-Programme“, die neben den beiden erstgenannten Therapieansätzen das Erlernen von Stress- und Schmerzbewältigung in den Mittelpunkt der Behandlung stellen.

Mit diesen Maßnahmen sind etwa drei Viertel aller Fälle gut therapierbar. Bei etwa 10% der Jugendlichen ist eine individuelle Behandlung notwendig. Reicht eine ambulante Schmerztherapie nicht aus, sollte eine stationäre Schmerztherapie durchgeführt werden. Inzwischen gibt es hierfür fünf Spezialzentren in Deutschland.

Seltene idiopathische Kopfschmerzerkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Die sogenannten periodischen Syndrome im Kindes- und Jugendalter gehen oft in eine Migräne über oder sind mit einer Migräne assoziiert und wurden daher früher auch als Migräneäquivalente bezeichnet. Der pathophysiologische Zusammenhang ist noch weitgehend ungeklärt. Die IHS (International headache society)-Klassifikation nennt diagnostische Kriterien für das zyklische Erbrechen, die abdominale Migräne, den gutartigen paroxysmalen