

Kopfschmerz News der DMKG



Deutsche Migräne- und
Kopfschmerzgesellschaft

Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz

**** Ziegeler C, Schulte LH, May A. Altered trigeminal pain processing on brainstem level in persistent idiopathic facial pain. *Pain* 2021; 162: 1374–1378

Patienten reagieren auf Schmerzreize mit gesteigerter Aktivierung im kaudalen Trigemuskern.

Inhalt

Der anhaltende idiopathische Gesichtsschmerz (engl. persistent idiopathic facial pain, PIFP) wurde früher atypischer Gesichtsschmerz genannt. Es handelt sich um eines der am wenigsten erforschten Schmerzphänomene, obwohl die Prävalenz nicht gering ist (die offizielle Prävalenz von unter 0,1 % ist sehr wahrscheinlich unterschätzt). Leider ist diese Erkrankung nur wenig bekannt, sodass sie zu den häufigsten falsch negativen Diagnosen im Kopf- und Gesichtsschmerzbe- reich gehört. In der hier vorgelegten Arbeit sollte die trigeminale Schmerzverarbeitung beim PIFP untersucht werden. Dazu wurden 25 Patienten mit PIFP und 25 gesunde Kontrollen untersucht. Trigeminale Schmerzen wurden durch die stoßweise Applikation von gasförmigem Ammoniak in das linke Nasenloch evoziert. Im Schmerzmodell zeig-

ten beide Gruppen dieselben Symptome, es bestand kein signifikanter Unterschied in der Schmerzintensität von 0–10. Im Vergleich beider Gruppen in der Aktivierung gemessen im fMRT zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied, nämlich eine ipsilaterale Aktivierung im spinalen Nucleus caudalis des Nervus trigeminus. Im Übrigen wurde in beiden Gruppen die zerebrale Schmerzmatrix aktiviert. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass es beim PIFP zu somatisch begründbaren Veränderungen der trigeminalen Schmerzverarbeitung kommt, die jedoch durch andere Studien (z. B. im Vergleich zum neuropathischen Gesichtsschmerz) genauer untersucht werden müssen.

Kommentar

Die Studie ist erst einmal ohnehin verdienstvoll, weil sie sich einer in der Forschung bislang vernachlässigten Schmerzkrankung widmet. Sie ist aber auch verdienstvoll, weil sie weitere Informationen über das Wesen dieser Erkrankung gibt. Zwar stellt PIFP klinisch gesehen ein relativ klares Krankheitsbild dar, vor allem für diejenigen, die häufiger solche Patienten sehen, es ist jedoch sehr umstritten, ob es sich um eine Ent-

tät und um eine eher somatoform gestaltete Erkrankung oder um eine neurologische Erkrankung handelt. Die Diskussion wird in ähnlicher Form beim Fibromyalgie-Syndrom oder beim Burning-Mouth-Syndrom geführt. Diese Arbeit zeigt eindrücklich, dass es beim PIFP zu spezifischen Aktivierungen in der trigeminalen Schmerzverarbeitung kommt, es handelt sich dabei sehr wahrscheinlich um faszitierende Prozesse und nicht um inhibierende. Allerdings kann diese Studie nicht die Fragen beantworten, welche Bedingungen letztlich zur Entstehung von PIFP beitragen. Hier bleibt zum einen offen, ob es sich bei den beobachteten Veränderungen nicht um Folgen der Schmerzkrankung selbst handelt (im Sinne einer Plastizität) und nicht um deren primum movens. Zum anderen kann es sein, dass die beobachteten Veränderungen eine notwendige (evt. weiter verbreitete), aber nicht hinreichende Bedingung für die Entstehung des PIFP darstellen. In jedem Fall ist es sehr begrüßenswert, dass die hochwertige moderne Schmerzforschung nun auch den PIFP erreicht hat.

Stefan Evers, Copenbrügge

Die Auswirkung von Omega-3-Fettsäure-reichen Diäten auf Migräne

** Ramsden CE, Zamora D, Faurot KR, et al. Dietary alteration of n-3 and n-6 fatty acids for headache reduction in adults with migraine: randomized controlled trial. *BMJ* 2021; 374: n1448

Omega-3-Fettsäure-reiche Diäten führten bei Migräne-Patienten in einer doppelblind randomisiert-kontrollierten Studie zu einem leichten Rückgang der Kopfschmerzfrequenz ohne signifikante Verbesserung der Lebensqualität.

Hintergrund

Die Ernährung in Industrieländern zeichnet sich durch ein Überwiegen von Omega-6-Fettsäuren (Linolsäure) gegenüber Omega-3-Fettsäuren (Eicosapentaensäure, EPA, und Docosahexaensäure, DHA) aus. Diese Fettsäuren sind die Ausgangsprodukte für die Synthese bioaktiver Oxylipine, die schmerzmodulatorische Effekte aufweisen (z. B. Prostaglandine, Leukotriene) [1]. Hinweise für den Einfluss von Oxylipinen auf die Migränepathophysiolo-

gie ergaben sich durch humanexperimentelle Studien, in denen Migräneattacken durch Infusion von Prostaglandinen induziert werden konnten [2]. Zudem wurde im Tiermodell eine erhöhte Erregbarkeit trigeminaler Neurone durch Linolsäurederivate gezeigt [3]. Die Zusammensetzung der körpereigenen Oxylipine kann durch Diäten mit niedrigem Anteil an Omega 6 und hohem Gehalt an Omega-3-Fettsäuren beeinflusst und ihr Verhältnis von proinflammatorischen zu antinflammatorischen Lipiden verschoben werden [4].

Zusammenfassung

Eine randomisiert-kontrollierte Doppelblindstudie aus den USA untersuchte die Auswirkung diätischer Maßnahmen zur Erhöhung von Omega-3-Fettsäuren und Reduktion von Omega-6-Fettsäuren auf Migräne. Hierzu wurden 182 Migräne-Patienten in 3 Gruppen randomisiert. Jedem Teilnehmer wurden angepasst an die jeweilige Diät Öle und Butter mit der Anweisung zur Verfügung gestellt, diese in einem Zeitraum von 16 Wochen so oft wie möglich für die Zubereitung von Speisen zu verwenden und auf andere Fette möglichst zu verzichten. Gruppe 1 erhielt eine Diät reich an Omega-3-Fettsäuren, Gruppe 2 erhielt eine Omega-3-reiche und Omega-6-arme Diät und Gruppe 3 erhielt eine Zusammensetzung der Fettsäuren entsprechend der durchschnittlichen Ernährung eines US-Bürgers (Kontrollgruppe). Eingeschlossen wurden Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne (durchschnittliche Kopfschmerzfrequenz der Probanden: 16 Tage/Monat) mit und ohne Schmerzmittelübergebrauch und unabhängig vom Einsatz einer prophylaktischen Medikation. Die Studie verfehlte ihren primären Endpunkt zur signifikanten Verbesserung des Hit-6-Scores nach Abschluss der 16-wöchigen Diät. Eine Auswertung der Kopfschmerztagebücher zeigte eine Reduktion von 4 Kopfschmerztagen im Monat bei Gruppe 2 und 2 Kopfschmerztage im Monat bei Gruppe

1 im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Allerdings wirkte sich die Reduktion der Kopfschmerztage nur geringfügig auf die Einnahmefrequenz der Akutmedikation (leichter Effekt für NSAR, kein Effekt für Triptane) aus. Im Blut ließ sich zwar die erzielte Erhöhung von EPA und DHA unter der Diät von Gruppe 1 und 2 nachweisen, es fanden sich jedoch keine Veränderungen klassischer Schmerzassoziierter Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine, Leukotriene oder CGRP.

Kommentar

Die vorgestellte Studie untersucht mit aufwendigem Design die Wirksamkeit von diätetischen Maßnahmen zur Veränderung der Bioverfügbarkeit von Omega-3-Fettsäuren auf Migräne. Aus ernährungswissenschaftlicher Perspektive ist das Studiendesign bestmöglich geplant und umgesetzt. Die Auswahl des Patientenkollektivs, der erhobenen migränespezifischen klinischen Parameter und Endpunkte zählt jedoch zu den Schwächen der Studie und trägt zu der limitierten Aussagekraft der Daten bei. So wurden aufgrund der schleppenden Rekrutierung der Studie die Einschlusskriterien von der episodischen Migräne nachträglich auf Patienten mit chronischer Migräne erweitert, die letztlich die Mehrheit der Studienpatienten (67 %) ausmachten. 56 % der Probanden wiesen einen Schmerzmittelübergebrauch

auf, wovon sich ein verhältnismäßig größerer Anteil in der Kontrollgruppe befand. Patienten wurden ungeachtet der Einnahme einer kopfschmerzprophylaktischen Medikation bzw. eines Medikamentenwechsels innerhalb des 4-monatigen Beobachtungszeitraums eingeschlossen. Insgesamt kann die Reduktion der Kopfschmerztage in der Diätgruppe somit nicht sicher auf die alleinige Wirkung der diätetischen Maßnahme zurückgeführt werden. Darüber hinaus werden leider keine genaueren Angaben über die langfristige Praktikabilität und Verträglichkeit der Diäten für die Patienten gemacht. In diesem Zusammenhang fällt ein erhöhter Anteil von Studienabbrechern bei Gruppe 2 im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (25 vs. 16 %). Aufgrund der genannten methodischen Mängel können aus der Studie keine generellen Behandlungsempfehlungen für Migränepatienten abgeleitet werden.

Victoria Ruschil, Tübingen

Literatur

- [1] Domenichiello AF et al. *J Pain* 2021; 22 (3): 275–299
- [2] Wienecke T et al. *Cephalalgia* 2010; 30 (2): 179–90
- [3] Doolen S et al. *Neurobiol Pain* 2020; 7: 100046
- [4] Ramsden CE et al. *Mol Pain* 2016; 12: 1744806916636386

Real-world-Daten zum Erfolg einer Therapiepause von CGRP(R)-Antikörpern

*** Gantenbein AR, Agosti R, Gobbi C, et al. Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment – a real-life cohort study. *Cephalalgia* 2021; 3331024211014616. doi:10.1177/03331024211014616

90 % der Patienten beginnen nach 3 Monaten wieder mit der CGRP(R)-Antikörpertherapie

Hintergrund

Die Einführung von Antikörpern gegen Calcitonin gene-related peptide (CGRP) bzw. den CGRP-Rezeptor (CGRP-Antikörper) haben die prophylaktische Pharmakotherapie der Migräne revolutioniert [1]. In der aktuellen Leitlinie wird bei Therapieanspre-

chen innerhalb der ersten 3 Therapiemonate eine Fortsetzung für weitere 6–9 Monate empfohlen, um anschließend in einer Therapiepause zu überprüfen, ob weiterhin eine Indikation zur Prophylaxe besteht [2]. Die Studie liefert wichtige Real-world-Daten zur Abschätzung, ob und wie lange eine Remission nach einer 12-monatigen Therapie mit CGRP-Antikörpern zu erwarten ist.

Zusammenfassung

Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie der Routinebehandlung von Patienten mit episodischer (EM) und chronischer Migräne (CM) in der Schweiz. Die Verordnung von CGRP-Antikörpern ist in der Schweiz nur für Neurologen möglich; zudem sind ein Versagen, eine Kontraindikation oder

fehlende Verträglichkeit von mindestens 2 zugelassenen oralen Prophylaxen (Betablocker, Kalziumantagonisten, Antikonvulsiva) sowie mindestens 8 Migränetage/Monat (MMD) gefordert. Nach spätestens 12 Monaten muss pausiert werden, bei Wiederanstieg auf ≥ 8 MMD kann die Therapie nach 3 Monaten Pause wieder begonnen werden.

Es wurden 52 Patienten (47 weiblich, 48 ± 12 Jahre alt, 21 mit CM, 4 mit Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch, MOH) eingeschlossen, die 14 ± 7 MMD (EM) bzw. 20 ± 5 MMD (CM) aufwiesen (5 Studienzentren, 51 Erenumab, 1 Galcanezumab). Nach 12 Monaten kam es zu einer signifikanten Reduktion der Migränehäufigkeit auf 5 ± 4 MMD in beiden Gruppen (EM, n = 31; CM, n = 20). 45/52 Patienten begannen nach

12 Monaten eine Therapiepause. Im ersten, zweiten und dritten anschließenden Monat stieg die Migränefrequenz auf 8 ± 4 , 9 ± 5 und 12 ± 6 MMD (EM, $n = 14$ im 3. Monat) bzw. 5 ± 3 , 8 ± 4 und 11 ± 4 MMD (CM, $n = 14$ im 3. Monat). Nach durchschnittlich 13 ± 3 Wochen Therapiepause begannen 89% ($n = 40/42$, 3 nicht berichtet) der Patienten erneut eine Therapie mit CGRP-Antikörpern. Nach Wiederbeginn reduzierte sich die Migränefrequenz wieder auf 7 ± 5 MMD (EM, $n = 8$) bzw. 5 ± 3 MMD (CM, $n = 9$). Die Autoren berichten abschließend, dass alle bis auf einen Patienten, die nach 1 oder 2 Monaten Therapiepause wieder ≥ 8 MMD hatten, auch nach dem 3. Monat wieder ≥ 8 MMD hatten.

Die Autoren diskutieren, ob das Festhalten an einer Therapiepause nach spätestens 12 Monaten anhand ihrer Daten gerechtfertigt ist. Während die MMD im 3. Monat der Therapiepause durchschnittlich um 25% reduziert blieben, erreichten 50% der Patienten vergleichbare oder höhere MMD im Vergleich zur Baseline. Somit würden die ökonomischen Nachteile der Krankheitslast die ökonomischen Vorteile einer Therapiepause überwiegen. Therapiepausen sollten zudem so kurz wie möglich gehalten werden, da ein Anstieg auf 8 MMD bereits im 1. bzw. 2. Monat prädiktiv für das Erreichen dieser Grenze nach 3 Monaten ist. Als mögliche Mechanismen eines anhaltenden Therapieeffekts spekulieren die Autoren die Auflösung eines MOH, Reduktion der zentralen Sensibilisierung und Optimierung nicht medikamentöser Therapieverfahren durch Ressourcenaktivierung.

Kommentar

Die vorliegende Studie liefert wichtige Real-world-Daten, die sich mit denen der Therapiepause bei Patienten mit CM im Studienkontext decken [3]. Die Übertragbarkeit

der Daten auf den deutschen Markt ist leider aufgrund der unterschiedlichen Versorgungsrichtlinien eingeschränkt. Zudem merken die Autoren selbst an, dass möglicherweise ein Selektionsbias zu besonders schwer betroffenen Patienten besteht, da die nach der Zulassung der Antikörper zuerst behandelten Patienten eingeschlossen wurden. Diese Einschränkungen berücksichtigend, und die Unmöglichkeit durch die anonyme Datenerfassung für Confounder zu kontrollieren (z. B. Begleitmedikation, Komorbiditäten, psychosoziale Faktoren), lässt die Fallzahl von 34 bzw. 28 Patienten, die im 1. bzw. 3. Monat der Therapiepause zur Verfügung standen, zu gering erscheinen, um abschließende Schlüsse zu ziehen. In einer Real-world-Studie ist außerdem ein Nocebo-Effekt durch das Absetzen der Therapie nicht auszuschließen. Dennoch sind die Daten hoch relevant, da sie an einer unselektierten Kohorte belegen, dass eine Wirksamkeit während der Therapie nicht zwangsläufig mit einem krankheitsmodifizierenden Effekt gleichgesetzt werden kann. Darüber hinaus sind strenge zeitliche Therapiegrenzen nicht nur biologisch unplausibel, sondern auch in der Praxis wenig hilfreich. Letztlich unterstreicht dies den Bedarf nach Biomarkern, die im Sinne einer individualisierten Medizin helfen, therapeutische Entscheidungen zu lenken. Was wäre wohl die Kardiologie ohne EKG, Ultraschall oder Troponin?

Robert Fleischmann, Greifswald

Literatur

- [1] Edvinsson L et al. Nature reviews Neurology 2018; 14 (6): 338–50
- [2] Diener HC et al. Neurological research and practice 2020; 2: 11
- [3] Raffaelli B et al. J Headache Pain 2019; 20 (1): 66

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.