

Migräne-, Spannungs- und Clusterkopfschmerzen

Therapie-Update bei Kopfschmerzerkrankungen

In die Therapie von Kopfschmerzen ist Bewegung gekommen. Sowohl neue als auch wiederentdeckte Substanzklassen erweitern die Therapiemöglichkeiten. Was bei Migräne-, Spannungs- und Clusterkopfschmerzen wirkt und wie man sekundäre Ursachen nicht verpasst, darüber berichteten neurologische Kopfschmerzspezialisten an der Dreiländertagung Kopfschmerz in Wien.

Heutzutage sind im Zusammenhang mit der Behandlung der Migräne CGRP-Antikörper in aller Munde. Doch vor der Entwicklung der Antikörper standen CGRP-Rezeptor-Antagonisten mit der Endung -gepant im Fokus. CGRP (calcitonin gene related peptide), ein Neuropeptid aus 37 Aminosäuren, spielt eine bedeutsame Rolle bei der Entstehung, der Aufrechterhaltung und der Chronifizierung der Migräne. Während der Migräneattacken sei der CGRP-Spiegel erhöht, subkutan appliziert löse es auch Migräneattacken aus, erklärte PD Dr. Christoph Schankin, Leiter der Kopfschmerz-Sprechstunde, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern. Etliche CGRP-Rezeptor-Antagonisten mit der Endung -gepant wurden zur Behandlung der akuten Migräneattacken entwickelt und in grossen Studienprogrammen untersucht. Telcagepant zeigte zwar eine gute Wirksamkeit, musste aber wegen Leberwerterhöhungen gestoppt werden, was das Kapitel «Gepante» vorzeitig beendete. Ubrogapant wurde später jedoch weiterentwickelt und in Phase-III-Studien (ACHIEVE) bei akuter Migräne untersucht (1). Im Vergleich zu Placebo waren zwei Stunden nach Einnahme signifikant mehr Patienten schmerzfrei. Übelkeit, Müdigkeit und Mundtrockenheit sind die häufigsten Nebenwirkungen. Bei 6 der 1672 Teilnehmer trat eine Erhöhung der Leberwerte auf, die jedoch nicht bei allen auf die Substanz zurückgeführt werden konnte (1). Eine zweite Studie (ACHIEVE II) bestätigte die Daten von ACHIEVE I (2). Aufgrund dieser Daten sei Ubrogapant kürzlich in den USA in der 50- und 100-mg-Dosierung zugelassen worden, so Schankin. Die Weiterentwicklung von anderen «Gepanten» wurde in der Zwischenzeit ebenfalls wieder aufgenommen. Eine Alternative zu den Triptanen in der Akutbehandlung wäre sicher wünschenswert, so Schankin, denn Triptane wirkten nicht bei allen und seien für Patienten mit kardio- und zerebrovaskulären Vorerkrankungen ungeeignet.

Erfahrungen mit CGRP-Antikörpern bei Migräne

Die zur Migräneprophylaxe entwickelten CGRP-Antikörper wie Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab dagegen scheinen einen ungebremstern und steileren Aufstieg zu machen. Die Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe liegt bei etwa einer Halbierung der Kopfschmerztage, und die Liste der häufigen Nebenwirkungen ist kurz: Juckreiz, Reaktionen an der Injektionsstelle sowie je nach Präparat Hautausschlag,

Obstipation, Schwindel und Muskelkrämpfe. Die Erfahrung damit in klinischen Studien betrage 6 bis 8 Jahre, allerdings mit selektionierten Patienten, die nur wenig mit der klinischen Realität zu tun hätten, berichtete PD Dr. Charly Gaul, Migräne- und Kopfschmerzambulanz Königstein (D). Für Patienten, die bereits alle Prophylaktika ausprobiert haben oder nicht alle vertragen oder ausprobieren möchten, scheint diese Substanzklasse eine erhoffte Alternative zu sein. Hürden für eine breite Anwendung sind indes der Preis und die damit verbundenen Limitationen für eine Krankenkassenrückvergütung.

Die Patienten vertrügen die Antikörper im Allgemeinen gut, so Gaul aus seiner Erfahrung, aber die Therapie sei nach 3 Monaten ohne klare Wirksamkeit zu beenden. Als Kriterium für die Wirksamkeit sieht Gaul die Lebensqualität. Denn bei bislang therapierefraktärer chronischer Migräne scheint eine 50-prozentige Reduktion der Kopfschmerztage, wie sie zur Weiterführung der Therapie gefordert ist, zu hoch zu sein. Auch wenn sich die CGRP-Antikörper in der Prophylaxe der Migräne etablierten, blieben die nicht medikamentöse und die bisherige medikamentöse Prophylaxe unverzichtbar, so Gaul.

Therapie von Clusterkopfschmerzen

Auch Patienten mit Clusterkopfschmerzen stünden unter einem hohen Leidensdruck, betonte Dr. Marion Vigl, Neurologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien (A). Die Therapie einer Attacke besteht aus der Inhalation von 100-prozentigem Sauerstoff 8 bis 12 l/min über eine Non-Rebreather-Gesichtsmaske während 15 bis 20 Minuten in sitzender Position. Diese Massnahme bewirkt eine Schmerzfremheit von 78 Prozent nach 15 Minuten (vs. 20% unter Placebo), hat keine Nebenwirkungen und lässt sich mit anderen Therapien kombinieren (3). Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung sollte man jedoch vorsichtig sein, schränkt die Neurologin ein. Eine weitere Möglichkeit ist die Verabreichung von Sumatriptan 6 mg in subkutaner Form, um einen raschen Wirkeintritt zu ermöglichen. Damit werden 75 Prozent der Patienten innerhalb von 5 bis 20 Minuten beschwerdefrei. Die NNT (number needed to treat) liegt bei 2,4 (4). Nebenwirkungen sind unter anderem Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel, Parästhesien, Engegefühl in Hals und Thorax und Palpitationen. Für Patienten mit kar-

Kasten 1:

Kriterien für primäre Kopfschmerzen nach ICHD-3**Migräne**

- A. Mindestens 5 Attacken, die B–D erfüllen
- B. 4–72 Stunden
- C. Mindestens 2 Kriterien: unilateral, pulsierend, mittlere bis starke Intensität, Verstärkung bei körperlicher Aktivität
- D. Übelkeit/Erbrechen und/oder Licht- und Lärmempfindlichkeit

Chronische Migräne

- ▲ Kopfschmerzen (Migräne oder Spannungskopfschmerz) an ≥ 15 Tagen/Monat während ≥ 3 Monaten
- ▲ ≥ 5 Migräneattacken mit oder ohne Aura
- ▲ an ≥ 8 Tagen/Monat mit mindestens 1 Kriterium:
 - Kriterium C und D für Migräne ohne Aura
 - Kriterium B und C für Migräne mit Aura
 - vom Patienten als Migräne empfunden und gebessert durch Triptane bzw. Ergotamin

Spannungskopfschmerz

- A. Mindestens 10 Kopfschmerzepisoden, die B–D erfüllen
- B. Dauer 30 Minuten bis 7 Tage
- C. Mindestens 2 Kriterien: bilateral, drückend/beengend, leichte bis mittlere Intensität, keine Verstärkung bei Bewegung
- D. Beides:
 - ▲ keine Übelkeit, kein Erbrechen
 - ▲ Licht- oder Lärmempfindlichkeit

Chronischer Spannungskopfschmerz

- ▲ Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen/Monat während ≥ 3 Monaten oder > 180 Tage/Jahr
- ▲ Dauer: Stunden bis Tage oder ständig
- ▲ mindestens 2 Kriterien: bilateral, drückend/beengend, leichte bis mittlere Intensität, keine Verstärkung bei Bewegung
- ▲ beides:
 - keine Übelkeit, kein Erbrechen
 - Licht- oder Lärmempfindlichkeit

Clusterkopfschmerz

- A. Mindestens 5 Kopfschmerzepisoden, die B–D erfüllen
- B. Starke oder sehr starke unilaterale, orbitale, supraorbitale und/oder temporale Schmerzen, die 15 bis 180 Minuten dauern (unbehandelt)
- C. Entweder 1 oder 2 Kriterien:
 - ▲ mindestens 1 der folgenden Symptome oder Zeichen ipsilateral zum Kopfschmerz:
 - konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation
 - nasale Kongestion und/oder Rhinorrhö
 - Lidödem
 - Schwitzen auf Stirn und Gesicht
 - Miose und/oder Ptose
 - ▲ Ruhelosigkeit oder Agitation
- D. Nicht besser durch andere ICHD-3-Diagnose erklärbar

Quelle: modifiziert nach (7)

dio- und zerebrovaskulären Erkrankungen und einem Alter von > 65 Jahren sei diese Therapie kontraindiziert, so Vigl. Bei einer Spritzenphobie kann alternativ auch Zolmitriptan 5–10 mg nasal oder 5 mg peroral oder Sumatriptan 20 mg nasal eingesetzt werden. Wenn Triptane kontraindiziert sind,

ist alternativ Lidocain 4 Prozent, ipsilateral nasal bei einer Kopfneigung nach hinten von 45 Grad appliziert, eine Option. Für Ergotamin sei die Studienlage unzureichend, so Vigl.

Prophylaxe: rascher Beginn

Bei der Prophylaxe von Clusterkopfschmerzen gilt es, schnell zu sein. Diese solle so rasch wie möglich zu Beginn und 4 bis 8 Wochen nach einer Episode einsetzen beziehungsweise fortgesetzt und im Anschluss langsam ausgeschlichen werden, so die Empfehlung der Neurologin Vigl. Mittel der Wahl ist Verapamil. Begonnen wird mit einer Dosis von 3-mal 80 mg/Tag mit Steigerung alle 3 bis 4 Tage um 80 mg bis zu einer Dosis von 240–480 mg/Tag, eventuell bis 960 mg/Tag in retardierter Form (2-mal/Tag). Vor Beginn und während der Therapie sind wöchentliche EKG- und Blutdruckkontrollen angezeigt. Eine weitere Möglichkeit zur Prophylaxe ist die Verabreichung von Prednisolon 250–500 mg i.v. oder 1 mg/kg KG oral während 2 bis 5 Tagen, das dann während maximal 4 Wochen auszuschleichen ist. Die Erfolgsquote liegt bei 70 bis 80 Prozent, bei chronischen Clusterkopfschmerzen bei 40 Prozent (5). Lithiumkarbonat 60–120 mg/Tag habe eine ähnlich gute Wirksamkeit wie Prednisolon, durch seine enge therapeutische Breite und seine Nebenwirkungen werde dieses Mittel jedoch eher bei chronischen Clusterkopfschmerzpatienten eingesetzt, so Vigl. Der Einsatz von Topiramaten in dieser Indikation wurde nicht in kontrollierten Studien untersucht, man kann es in der Dosis von 100–200 mg als Add-on zu Verapamil einsetzen. Zu beachten sind unter anderem die kognitiven Nebenwirkungen und die Wirkminderung von Kontrazeptiva ab einer Dosis von 100 mg/Tag. Bis zum Wirkeintritt der Prophylaxe können im Fall von Verapamil 2 bis 3 Wochen vergehen. Mit einer Kurzzeitprophylaxe wie einer Okzipitalisblockade, lang wirksamen Triptanen (Naratriptan, Frovatriptan) oder Ergotamin kann dieser Zeitraum überbrückt werden.

Alternative Behandlungen: LSD und Psilocybin

Psychedelische Substanzen wie LSD und Psilocybin können nicht nur zur Bewusstseinerweiterung verwendet werden, sie scheinen in Mikrodosen auch wirksam Migräne und Clusterkopfschmerzattacken zu lindern. Die Evidenz dazu ist anekdotisch und beruht auf Umfragen. Demzufolge stoppe Psilocybin Episoden von Clusterkopfschmerzen effektiver als Triptane, in der Prophylaxe seien Psilocybin und LSD stärker als Verapamil, Prednison und Methysergid, berichtete Prof. Matthias Liechti, Klinische Pharmakologie, Universitätsspital Basel.

In einer aktuellen Umfrage zur Selbstmedikation mit psychedelischen Substanzen ($n = 410$) bedienten sich 4 Prozent solcher zur Behandlung von Clusterkopfschmerzen und 15 Prozent zur Behandlung von Migräne in Mikrodosen (6). Zurzeit laufen in der Schweiz verschiedene Studien mit Psychedelika wie Psilocybin 10 mg (leicht psychedelisch) versus 1 mg (Plazebo) (NCT02981173) und Ketamin intranasal (NCT04179266) bei chronischen Clusterkopfschmerzen sowie mit LSD bei chronischen und episodischen Clusterkopfschmerzen. Letztere Studie steht im Cross-over-Design unter der Leitung des Referenten und sieht die einmal wöchentliche Behandlung über 3 Wochen mit 0,1 mg LSD oder

Plazebo vor, sobald genügend Teilnehmer rekrutiert sind. Die verwendete Dosis ist gemäss Liechti eine volle, aber angenehm empfundene Dosis, die psychedelisch etwa 10 bis 12 Stunden wirksam ist. Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit zu bestätigen; primäre Endpunkte sind dabei die Häufigkeit und die Intensität der Attacken. Der Wirkmechanismus von LSD ist unklar, diskutiert wird unter anderem eine Serotonin-rezeptorregulation.

Psyche ohne «Psycho»

Austherapierte Kopfschmerzpatienten haben einen hohen Leidensdruck und eine schlechte Lebensqualität. Neben der pharmakologischen Therapie und der Triggervermeidung kann aus psychologischer Sicht mit der Veränderung der Wahrnehmung und des Verhaltens auch eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden.

Weil Schmerzen eine Befindlichkeitsstörung seien und kein Befund, sei der Umgang damit mitentscheidend dafür, wie sie empfunden würden, erklärte Prof. Michael Bach vom Therapiezentrum Justuspark Bad Hall (A). Eine ungenügende Auseinandersetzung mit der Chronizität führe zu Ungeduld und zu unzureichendem Erfolg. Ausserdem bewirken externe Kausalzuschreibungen wie Stress oder Wetter, externe Kontrollattributionen (Hilfe von aussen wie Medikamente, Operationen usw.) und ein einseitig somatisches Krankheitsverständnis Widerstände gegen Coping-Strategien.

Eine weitere Voraussetzung für eine erfolgreiche Coping-Strategie ist die verständnisvolle Haltung des Arztes gegenüber «schwierigen» Patienten. Überzogenen Heilungserwartungen soll mit biopsychosozialen Therapieansätzen begegnet werden, die die Patienten in die Verantwortung nehmen.

Mit der Reattributionstechnik, einer speziellen Gesprächsführung, lässt man den Patienten beispielsweise einen typischen Schmerztag und die damit verbundenen Einschränkungen, Sorgen und Befürchtungen schildern. Man bestätigt

ihn in seiner Behinderung und widerspiegelt die Emotionen beispielsweise mit dem Satz «Ich merke deutlich, dass Sie das ziemlich belastet». Des Weiteren kann die Beruhigung des Patienten bezüglich der Diskrepanz zwischen subjektivem Erleben respektive Befinden und objektivierbaren Befunden mit dem Beispiel «Hunger» illustriert werden: eine körperliche Reaktion, aber wie Schmerzen objektiv nicht messbar. In einem Symptomtagebuch werden dann nicht länger als 3 Wochen die Beschwerden an Kopfschmerztagen sowie die eigene Reaktion darauf und die der Umwelt notiert. In einem nächsten Schritt erfolgt die Überführung in ein Stressmodell, das aufzeigt, wie Gefühle, Körperreaktion und Gedanken aufeinander wirken. Das alles, ohne das Wort «Psyche» zu benutzen, mit dem sich manche Patienten stigmatisiert fühlten, so Bach.

Wichtig: Sekundäre Ursache nicht verpassen

Bei den wenigsten Kopfschmerzpatienten sind sekundäre Ursachen der Grund ihrer Beschwerden (8–13%). Doch sei es wichtig, eine solche nicht zu verpassen, betont Dr. Sonja Tesar, Medizinische Direktorin, Landeskrankenhaus Wolfsberg (A). Mit der Kenntnis der Kriterien der häufigsten primären Kopfschmerzen (7) (Kasten 1) und der Beachtung der Red Flags (8) (Kasten 2) für sekundäre Kopfschmerzen können diese ohne vorherige routinemässige Bildgebung in der Anamnese in der Regel bereits ausgeschlossen werden. Der häufigste Auslöser von sekundären Kopfschmerzen ist allerdings der Medikamentenübergebrauch. Eine Anwendung von Kopfschmerzmedikation wie Ergotaminen, Triptanen, Analgetika oder Opioiden während mehr als 10 bis 15 Tagen pro Monat kann zu Kopfschmerzen führen.

Bei Auftreten einer dieser Red Flags sollte weiter abgeklärt werden, beispielsweise bei Fieber, das ein Warnsymptom ist, vor allem im Zusammenhang mit Nackensteifigkeit, Erbrechen und Bewusstseinsstörung. Auch bei neu aufgetretenem Kopfschmerz und bekanntem Karzinom in der Anamnese muss an eine zerebrale Metastase gedacht werden, vor allem bei Begleitsymptomen wie Erbrechen, pulsatilem Kopfschmerz, Gangunsicherheit und positivem Babinski-Test. Treten neurologische Defizite auf, kann ein hämorrhagischer Hirnschlag dahinterstecken. Ein Viertel aller Hirnschlagpatienten berichten beispielsweise über Kopfschmerzen, so Sonja Tesar. Tritt der Kopfschmerz je nach Kopfposition auf, ist das ein Signal für einen Liquorunterdruck oder eine Liquorleckage. Ein gleichzeitiges Papillenödem kann auf einen Hirntumor zurückgehen. Akuter Beginn, Beginn in höherem Alter und ein veränderter, stärker werdender oder belastungsabhängiger Kopfschmerz können hinweisend auf eine sekundäre Ursache sein.

Eine Bildgebung bei vorbestehender Migräne empfiehlt Tesar bei einer Erhöhung der Frequenz oder der Stärke, bei einer Veränderung in der klinischen Ausprägung wie auch bei Auftreten von neurologischen Defiziten inklusive Bewusstseinsstörung. ▲

Valérie Herzog

Quelle: Dreiländertagung Kopfschmerz, 27./28. Februar in Wien.

Kasten 2:

Red Flags für sekundäre Kopfschmerzen

- ▲ systemische Symptome inklusive Fieber
- ▲ Karzinom in der Anamnese
- ▲ neurologische Defizite (z. B. Bewusstseinsstörung)
- ▲ akuter Beginn
- ▲ höheres Alter (> 65 Jahre)
- ▲ veränderter Kopfschmerz
- ▲ Auftreten abhängig von der Kopfposition
- ▲ ausgelöst durch Schnäuzen, Husten oder körperliche Bewegung
- ▲ Papillenödem
- ▲ progressive Kopfschmerzen und atypische Präsentation
- ▲ Schwangerschaft oder Postpartalphase
- ▲ Augenschmerz mit autonomen Merkmalen
- ▲ Beginn nach Trauma
- ▲ Immunsystempathologie (z.B. HIV)
- ▲ Schmerzmittelübergebrauch

Quelle: modifiziert nach (8)

Referenzen:

1. Dodick DW et al.: Ubrogapant for the Treatment of Migraine. *N Engl J Med* 2019; 381: 2230–2241.
2. Lipton RB et al.: Effect of Ubrogapant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 1887–1898.
3. Cohen AS et al.: High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *KAMA* 2009; 302: 2451–2457.
4. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group: Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325: 322–326.
5. Dodick DW et al.: Treatment and management of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5: 83–91.
6. Hutten NRPW et al.: Self-rated effectiveness of microdosing with psychedelics for mental and physical health problems among microdosers. *Front Psychiatry* 2019; 10: 672.
7. Headache Classification Committee of the international Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
8. Do TP et al.: Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOP10 list. *Neurology* 2019; 92: 134–144.