Botulinumtoxin Typ A zur Kopfschmerzbehandlung - aktuelle Daten und Konzepte

Dr. Axel Heinze

Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzklinik Kiel

Die Rationale für die Anwendung von Botulinumtoxin Typ A bei Kopfschmerzen war zunächst die Hemmung einer übermäßigen Muskelanspannung als postulierte Kopfschmerzursache. Die Studien konzentrierten sich daher zunächst auf die Behandlung des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp. In randomisierten, placebo-kontrollierten Studien konnte jedoch kein Vorteil gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Botulinumtoxin Typ A wird u.a. auch zu kosmetischen Zwecken eingesetzt. Diese betrifft u. a. die Behandlung von Stirnfalten. Patienten berichteten als Nebeneffekt dieser kosmetischen Behandlung, dass zusätzlich bestehende Migränebeschwerden gelindert werden konnten. Während in offenen Studien zur Prophylaxe der episodischen Migräne über zum Teil sehr gute Responderraten berichtet wurde, verliefen anschließende placebokontrollierte Studien entweder nicht eindeutig oder negativ. Innerhalb der behandelten Patienten konnte jedoch eine Untergruppe identifiziert werden, die anscheinend tatsächlich auf die Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A ansprach: Patienten mit einer chronischen Migräne.

Aktuellen Untersuchungen zufolge liegt in Deutschland die Prävalenz dieser schwersten Unterform der Migräne bei ca. 0,4-0,5% - entsprechend immer 1 von 25 Migränepatienten. Sieht man von dem auch nur unzuverlässig wirkenden und häufig mit limitierenden Nebenwirkungen einhergehenden Topiramat ab, steht für die chronische Migräne keine etablierte evidenzbasierte Behandlungsstrategie zur Verfügung.

In den Jahren 2006 bis 2008 wurde in zwei identischen multizentrischen doppelblinden placebokontrollierten Studien versucht, einen Wirknachweis für Botulinumtoxin Typ A (Botox®) bei eben dieser chronischen Migräne zu erbringen. Eingeschlossen in das PREEMT1+2-Studienprotokoll wurden Patienten mit mindestens 15 Kopfschmerztagen / Monat mit oder ohne Medikamentenübergebrauch, die an 8 oder mehr Tagen im Monat das Bild einer Migräne oder einer migräneartigen Störung aufwiesen.

In 2 Behandlungen erhielten die Patienten eine festgelegte Minimaldosis von 155 Units Botox® oder Placebo an 31 festgelegten Injektionsorten mit festgelegter Dosierung an sieben spezifischen Kopf-/Halsmuskelbereichen.

Insgesamt wurden 1.384 Patienten in die beiden Studien aufgenommen. Die Analyse der Patientencharakteristika zeigte, dass die behandelten Patienten schwere Kopfschmerzverläufe aufwiesen. Die Probanden wiesen im Mittel ca. 20 Kopfschmerztage pro Monat auf.

Die gepoolten Daten der beiden PREEMPT-Studien zeigten eine im Vergleich zu Placebo signifikante Reduktion des Zielparameters Kopfschmerztage pro Monat. Signifikant verbessert waren im Placebovergleich auch die Parameter Häufigkeit der Migräne/wahrscheinliche Migränetage, Häufigkeit

der mittelstarken/starken Kopfschmerztage und Anzahl der kumulativen Kopfschmerzstunden. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass ein signifikanter Unterschied zwischen Botox®- und Placebo-Behandlung auch dann festzustellen war, wenn ein Medikamentenübergebrauch bestand. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren schwach oder mittelgradig ausgeprägt und remittierten spontan. Die einzigen unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit von mehr als 5% waren mit 8,7% Nackenschmerzen sowie mit 5,5% Muskelschwäche in der Botox®-Gruppe. Im Vergleich mit vielen anderen Migräneprophylaktika zeigten die Patienten in den PREEMPT-Studien eine hohe Compliance mit sehr niedrigen Abbruchraten.

Hervorzuheben ist, dass sich die Behinderung durch die Migräne und die Auswirkungen auf die Lebensqualität unter Botox® deutlich besserte, während Placebo nicht in der Lage war, hier eine signifikante Änderung zu erzielen. Die Wirksamkeit von Botox® wurde bei bis zu 3x wiederholter offener Anwendung mit einem Abstand von drei Monaten zwischen den einzelnen Zyklen nachhaltig aufrechterhalten und konnte reproduziert werden

Insgesamt stellt Botox® für die Indikation chronische Migräne eine singuläre Behandlungsoption dar. Im Vergleich zu sonstigen Migräneprophylaktika wirkt Botox® lokal ohne systemische Nebenwirkungen und ohne zentralnervöse Effekte. Das Nebenwirksamkeitsspektrum ist im Vergleich zu den bisher bekannten Migräneprophylaktika vorteilhaft. Die Phase-3-Studien zeigen zwar eine klinische Wirksamkeit, es wird jedoch auch deutlich, dass nur eine partielle Verbesserung bei der chronischen Migräne erwartet werden darf. Die Behandlung muß weiter in einem therapeutischen Gesamtkonzept erfolgen, das auch verhaltensmedizinische Ansätze beinhaltet. Dennoch steht mit Botulinumtoxin Typ A (Botox®) erstmals eine Behandlungsoption bei chronischer Migräne zur Verfügung, die ihre Wirksamkeit auch in einem umfangreichen Studienprogramm belegt.

Botox® ist bisher das weltweit einzige Medikament, das spezifisch für die Indikation chronische Migräne bei Erwachsenen zugelassen ist. Die Erstzulassung erfolgte in England, die Zulassung bezieht sich auf die „Vorbeugung von Kopfschmerzen bei Erwachsenen mit chronischer Migräne (≥15 Kopfschmerztage, ≥ 8 Tage mit Migräne pro Monat). Inzwischen erfolgte eine Zulassung für die Indikation chronischer Migräne in weiteren Ländern einschließlich den USA und Irland. Die Zulassung für Deutschland ist beantragt.

Dr. med. Axel Heinze
Leitender Oberarzt
Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzklinik Kiel
Heikendorfer Weg 9-27
24149 Kiel
Email: heinze@schmerzklinik.de
www.schmerzklinik.de