

Silberstreifen am Horizont

Im Rahmen eines Symposiums führten Experten durch eine Dreiländerreise in der Migränetherapie. Unerfüllte Bedürfnisse und Probleme in der Behandlung waren ebenso Themen der Vorträge wie das medikamentöse Armamentarium und CGRP-Antikörper, welche erstmals eine zielgenaue Therapie versprechen.

Von Katharina Miedzinska, MSc

„Migräne tritt mit einer Prävalenz von etwa 15 Prozent in der Schweizer Bevölkerung auf. Trotz der hohen Prävalenz erfährt Migräne im Bereich der Neurologie nicht die gleiche Aufmerksamkeit wie andere Erkrankungen, weiters ist mangelnde Adhärenz ein großes Problem“, erklärt PD Dr. Andreas Gantenbein, Abteilung für Neurologie, RehaClinic Bad Zurzach, Schweiz, und verweist auf eine internationale Umfrage (n=1.165), welche u.a. Nebenwirkungen als Hauptgrund für mangelhafte Adhärenz bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne (EM, CM) identifizierte.¹ Gantenbein: „Bei Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen wie Epilepsie stellen Adhärenz und Nebenwirkungen im Gespräch häufig ein geringeres Problem dar als bei Migränepatienten. Obwohl Migräne ebenfalls mit einer großen Krankheitslast einhergeht, sind die Einnahme der medikamentösen Prophylaxe und Nebenwirkungen im Gespräch mit Patienten nach wie vor zentrale Themen und Herausforderungen, deren Bewältigung mehr Beachtung zuteil werden sollte.“

Episodische vs. chronische Migräne

In Österreich ist die Prävalenz der Migräne etwa gleich hoch, „wobei etwa ein Prozent aller Österreicher unter chronischer Migräne leidet“, so Univ.-Prof. Dr. Gregor Brössner, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck. Die monatliche Zahl der Kopfschmerztag ist ein wesentliches Unterscheidungskriterium zwischen EM (unbehandelter oder behandelter Migränekopfschmerz an <15 Tagen/Monat) und CM (Spannungskopfschmerz und/oder Migräne an ≥15 Tagen/Monat ≥3 Monate).

Jährlich geht die EM bei etwa 2,5 Prozent aller Patienten in eine CM über,² allerdings, so Brössner, ist auch der Weg zurück möglich: „Die CM kann wieder in eine EM remitieren, die Zwei-Jahres-Transitionsrate beträgt 26, in manchen Studien bis zu 58 Prozent.“ Wichtiges Behandlungsziel bei EM ist das Vermeiden einer Progression in eine CM, bei Patienten mit CM die Rückführung in eine EM.

Bedarf an neuen Substanzen

Methoden der medikamentösen Akuttherapie sowie der medikamentösen und nicht medikamentösen Prophylaxe bilden, neben Patientenedukation, die Säulen der Migränetherapie. Neben Botulinumtoxin Typ A, der einzigen in Österreich zugelassenen, jedoch nicht erstattungsfähigen medikamentösen Prophylaxe für CM, steht im Bereich der Prävention eine Reihe verschiedener Substanzen zur Verfügung, darunter u.a. Beta- und Kalziumkanalblocker, Antikonvulsiva und Antidepressiva.³ „Die Indikation dieser ist ursprünglich eine andere, die genaue Wirkweise der

Substanzen, die oftmals mit vielen Nebenwirkungen bei nur mäßiger Effektivität einhergehen, ist bei Migräne oftmals nicht bekannt, was den Bedarf an zielgenauen Therapien mit pathophysiologischer Ausrichtung verdeutlicht“, unterstreicht PD Dr. Tim Jürgens, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock. Zusätzlich stellt die Selbstbehandlung mit „Over the counter drugs“ und der damit zusammenhängende Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerz bei Patienten mit CM eine weitere therapeutische Herausforderung dar. „Unklar ist, ob der Überkonsum an Medikamenten zur Chronifizierung führt oder diese zum Schmerzmittelgebrauch“, sagt Brössner und resümiert: „Für die Migränebehandlung ist ein multimodales Therapiekonzept notwendig, zukünftig wünschenswert sind alternative medikamentöse Ansätze und ein besserer Zugang zur Prophylaxe.“

CGRP-Antikörper

Mit der Blockade des Calcitonin gene-related peptide (CGRP) steht ein solcher alternativer und erstmals eine zielgenaue Therapie versprechender Behandlungsansatz zur Verfügung. CGRP gilt als einer der wichtigsten Botenstoffe in der Pathophysiologie von Migräneanfällen, das Neuropeptid verfügt über gefäßerweiternde Eigenschaften und spielt eine zentrale Rolle bei der Schmerzauslösung im Rahmen der Migräneattacke, u.a. über Auslösung einer neurogenen Entzündung. CGRP-Antikörper modulieren über eine Blockade von CGRP oder CGRP-Rezeptoren die Weiterleitung von Schmerzsignalen in den Trigeminuskern und nachgeschaltete Strukturen des Gehirns, die an der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung beteiligt sind. Jürgens: „Die Antikörper übertreten aufgrund ihrer Größe kaum die Blut-Hirn-Schranke, die Elimination erfolgt über den Aminosäureabbau, wodurch mit einer klassischen Metabolisierung einhergehende Nebenwirkungen wie Leberwerterhöhungen nicht zu erwarten sind.“ Derzeit befinden sich vier CGRP-Antikörper zur Prophylaxe in fortgeschrittener Entwicklung, darunter auch Fremanezumab (Zielstruktur CGRP-Ligand), das zuletzt im Rahmen der beiden Phase III HALO-Studien zur Prävention von EM und CM alle primären und sekundären Endpunkte beim monatlichen und vierteljährlichen subkutanen Dosierungsschema erreicht hat.^{4,5} „Wirksamkeit sowie Sicherheit und Verträglichkeit von Fremanezumab wurden in der HALO-Studie bestätigt, andere Studien zeigen zudem einen frühen Wirkeintritt der Substanz bei EM als auch CM“, berichtet Jürgens und hält als Fazit fest: „Mit CGRP-Antikörpern steht eine neue Medikamentenklasse zur Verfügung, die einen Paradigmenwechsel für die Kopfschmerztherapie bedeutet.“

1 Blumenfeld et al., *Headache* 2013; 53(4):644–55

2 Katsarava et al., *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16(1):86–92

3 Diener et al., *Therapie der Migräne, DGN Leitlinie*, 2012

4 TEVA Pharmaceuticals Ltd., *Press Release* 2017

5 Silberstein et al., *N Engl J Med* 2017; 377:2113–2122

„CGRP in der episodischen und chronischen Migräne: Eine Drei-Länder-Reise von unerfüllten Bedürfnissen zu neuen präventiven Behandlungsansätzen.“ *Symposium von Teva Pharma im Rahmen der 6. Dreiländertagung Kopfschmerzsymposium, Bad Zurzach, 16.3.18*