



Herausforderungen und Zukunftsaussichten

Drei Länder, ein Ziel: die Verbesserung der Situation von Kopfschmerzpatienten. Beim diesjährigen Kopfschmerzsymposium in Bad Zurzach diskutierten Experten aus der Schweiz, Deutschland und Österreich aktuelle Probleme und Entwicklungen in der Migränetherapie. Neben der Versorgungssituation in den einzelnen Ländern wurden besonders CGRP-Antikörper, die neue Hoffnung für Patienten bringen, intensiv thematisiert.

Von Katharina Miedzinska, MSc

Entscheidendes Unterscheidungskriterium zwischen episodischer Migräne (EM) und chronischer Migräne (CM) ist die Anzahl der monatlichen Kopfschmerztagen, bei weniger als 15 Kopfschmerztagen pro Monat ist von EM die Rede, eine CM besteht nach den Kriterien der dritten Auflage der Internationalen Klassifikation von Kopfschmerzen (ICHD-3) dann, wenn an 15 oder mehr Tagen im Monat über einen Zeitraum von drei oder mehr Monaten Kopfschmerzen bestehen und davon mindestens acht Tage Migräne sind.¹

„Migräne geht mit erheblichen individuellen und sozioökonomischen Folgen einher“, betonte Dr. Reto Agosti, Kopfwehrzentrum Hirslanden Zürich, und präsentierte Daten der 2017 veröffentlichten globalen Krankheitslast-Studie², in welcher gezeigt wurde,

dass Migräne zu den Krankheiten mit der höchsten Krankheitslast, gemessen in mit der Behinderung gelebten Jahren (Years lived with Disability, YLD), zählt. Migräne ist jedoch nicht nur eine häufig auftretende Erkrankung und eine mit der höchsten Krankheitslast, sondern auch eine oftmals zu wenig adäquat behandelte Erkrankung, bei deren Management es allgemein „noch viel Luft nach oben gibt“, wie aus verschiedenen Vorträgen des Symposiums hervorging.

DMKG-Studie

PD Dr. Stefanie Förderreuther, Neurologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, präsentierte im Rahmen ihres Vortrags „Kopfschmerzversorgung in Deutschland“ die Ergebnisse einer

Studie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), im Rahmen welcher persönliche Interviews mit 2.500 Personen (≥ 14 Jahre) geführt wurden, und hob zu Beginn die Bedeutung einer solchen repräsentativen Querschnittsbefragung innerhalb der Bevölkerung hervor: „Als Neurologen wissen wir viel über jene Patienten, die zu uns kommen, gleichzeitig jedoch weniger über die allgemeine Zusammensetzung des Kopfschmerzpatientenkollektivs bzw. über Unterschiede hinsichtlich Patienten, die im niedergelassenen Bereich, von Fachärzten, in Universitätskliniken und Spezialambulanzen betreut werden. Ergebnisse aus repräsentativen Querschnittsbefragungen wie der DMKG-Studie können helfen, die Versorgungssituation von Kopfschmerzpatienten weiter zu optimieren.“

Ärzte wichtigste „Informationsquelle“

Der Fragebogen umfasste neben soziodemografischen insgesamt 38 Fragen zu Kopfschmerzen, darunter eine zur sechsmonatigen Prävalenz, wobei für Kopfschmerzen allgemein eine Prävalenz von 40 und für Migräne von 7,6 Prozent gezeigt werden konnte, bei Migräne betrug der Anteil von Befragten, die angaben, an bis zu drei Tagen im Monat Kopfschmerzen zu haben 50 Prozent, jener mit einer Attackenfrequenz von vier bis 14 Tagen 29 Prozent. Von 50 Prozent der Befragten mit Kopfschmerzen, die angaben, aufgrund dieser einen Arzt aufgesucht zu haben, wurden 25 Prozent an einen Facharzt überwiesen, bei etwa der Hälfte erfolgte die Betreuung beim Allgemeinarzt oder Internisten. Förderreuther: „Um die Versorgung weiter zu verbessern, ist es wichtig, Allgemeinärzte und andere Fachärzte verstärkt über die adäquate Betreuung von Kopfschmerzpatienten und Entwicklungen in der Kopfschmerztherapie zu informieren.“ Weiterer Optimierungsbedarf bestehe, so Förderreuther, im Bereich der Beratung, besonders in Hinblick auf Prophylaxe: Insgesamt gaben nur 43 Prozent aller Befragten an, über Migräneprophylaxe informiert worden zu sein, beim Facharzt waren es 57 Prozent.

Mit 34,8 Prozent wurden Ärzte im Rahmen weiterer Fragen als wichtigste „Informationsquelle“ in Hinblick auf Kopfschmerzen genannt, etwa 20 Prozent gaben an, sich vor allem in Apotheken und im Freundeskreis zu informieren. Das Internet stellt für 14,1 Prozent die wichtigste Informationsquelle zum Thema Kopfschmerzen dar. Förderreuthers Fazit: „Aus der Befragung geht hervor, dass Kopfschmerzen ein hochrelevantes Problem innerhalb der Bevölkerung sind. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten ärztliche Beratung bevorzugen, eine Situation, die künftig gezielter genutzt werden sollte, um die Patientenaufklärung zu verbessern, wobei in diesem Zusammenhang auch die verstärkte Schulung von und die bessere Kooperation mit Apothekern wichtig sind. Ferner zeigen die Befragungsergebnisse, dass Migränepatienten nach wie vor unterversorgt werden, Verbesserungsbedarf besteht vor allem in Hinblick auf Akuttherapie und Migräneprophylaxe.“

Brössner: „Im Vergleich zu anderen neurologischen Erkrankungen finden Kopfschmerzen allgemein weniger Beachtung.“

Kopfschmerzversorgung in Österreich

Univ.-Prof. Dr. Gregor Brössner, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, gab einen Überblick über die Kopfschmerzversorgung in Österreich und präsentierte u.a. Daten einer 50-monatigen Erhebung, in deren Rahmen die Disposition von Patienten in der neurologischen Notfallaufnahme der Medizinischen Universität Innsbruck untersucht wurde. Dabei konnte gezeigt werden, dass von insgesamt über 25.000 ambulant betreuten Patienten solche mit Kopfschmerzen die zweithäufigste ambulante Diagnosegruppe darstellen (18,25 Prozent) – nach Patienten mit einer neuroorthopädischen Erkrankung (31,13 Prozent). Im Bereich der stationären Diagnosegruppen fehlt die Diagnose „Kopfschmerz“. Brössner: „Kopfschmerzpatienten werden ...

„Ich lebe meine Leidenschaft.“



CEREBOKAN®
WFSBP* Guidelines 2011
bestätigen vergleichbare
Wirkung zu synthetischen
Antidementiva¹.

Wirkt multifaktoriell & neuroprotektiv

Cerebokan® fördert die Durchblutung bis in die kleinsten Gefäße, schützt Mitochondrien vor freien Sauerstoffradikalen und verbessert die Sauerstoffversorgung in Gehirn und Peripherie. Wirksam bei allen Formen des dementiellen Syndroms.

CEREBOKAN® BEI DEMENZ.

Mit dem Wirkstoff Trockenextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern.

* World Federation of Societies of Biological Psychiatry
¹ Ihl R et al., World J Biol Psychiatry 2011

... meist nicht stationär aufgenommen, was, abseits der nach wie vor immer wieder vorkommenden Bagatellisierung der Erkrankung, mitunter ein Grund sein könnte, dass Kopfschmerzen im Vergleich zu anderen neurologischen Erkrankungen allgemein weniger Beachtung finden. Im stationären Bereich wird zu wenig ‚Kopfschmerzmedizin‘ gelehrt. Um das allgemeine Management der Erkrankung zu verbessern, wäre es zukünftig erstrebenswert, bei Neurologen und anderen Fachärzten mehr Interesse für die ambulante Versorgung und Spezialambulanzen, in welchen Kopfschmerzmedizin vermittelt wird, zu generieren.“ Neben dem ausbaufähigem Interesse für Kopfschmerzen und Migräne innerhalb der Neurologie, der im Vergleich zu anderen neurologischen Erkrankungen geringeren Beachtung, die dem Management der Migräne in der Vergangenheit häufig zuteil wurde, und der Unterversorgung von Migränepatienten wurden im Verlauf einzelner Vorträge u.a. folgende Probleme diskutiert:

● **Bedarf an zielgerichteten Therapien und Nebenwirkungen:** Die Migränetherapie baut auf drei Säulen auf, darunter nicht pharmakologische Maßnahmen, akute und prophylaktische Medikamente. Im Bereich der Prophylaxe steht bis dato nach wie vor eine Reihe von Substanzen zur Verfügung, deren Indikation ursprünglich eine andere ist, darunter u.a. Betablocker, Kalziumantagonisten, Antikonvulsiva und Antidepressiva. „Traditionelle Prophylaktika haben ihre Wirksamkeit zufällig im Rahmen der Behandlung anderer Indikationen gezeigt und gehen oftmals mit Nebenwirkungen bei gleichzeitig nur mäßiger Effektivität einher“, so PD Dr. Andreas Gantenbein, Abteilung für Neurologie, RehaClinic Bad Zurzach, Schweiz. Je nach Substanz verderben Somnolenz, verminderter Antrieb, Magen-Darm-Beschwerden, Gewichtszunahme und andere Nebenwirkungen vielen Patienten die Freude an der Prophylaxe.

● **Mangelnde Adhärenz:** Darüber hinaus schlägt sich die Problematik der Nebenwirkungen auch in der Adhärenz nieder. „Mangelnde Therapietreue ist ein großes Problem in der Behandlung von Migränepatienten.“

Gantenbein: „Es kann das Vertrauen des Patienten in die Therapie mindern, wenn nach Diagnosestellung der Migräne erklärt wird, dass die Prophylaxetherapie mit einer Substanz mit ursprünglich anderer Indikation erfolgt.“

ten. Häufig wird die Adhärenz für eine Migräneprophylaxe durch die Nebenwirkungen der Substanzen oder eine fehlende Wirksamkeit der medikamentösen Prophylaxe limitiert“, erklärte Gantenbein und fügte hinzu: „Ferner ergeben sich durch den bisherigen Mangel an spezifischen Therapien zur Migräneprophylaxe auch Probleme im Gespräch mit Patienten, da es einerseits nicht befriedigend ist, den Wirkmechanismus einer Substanz nur vage erklären zu können, es andererseits das Vertrauen des Patienten in die Therapie mindern kann, wenn nach Diagnosestellung einer Migräne erklärt wird, dass die Behandlung mit einem Antidepressivum oder Antikonvulsivum erfolgt.“

● **Medikamentenübergebrauch:** Ziel der medikamentösen Prophylaxe ist eine Reduzierung der Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken sowie die Verhinderung einer Chronifizierung des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch, der nach wie vor eine therapeutische Herausforderung darstellt. Bei Patienten mit CM sei allerdings, so Brössner, unklar, ob die Chronifizierung der Migräne zum Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln führt oder umgekehrt. Brössner: „Die Therapie der CM zielt auf eine Rückführung in eine EM ab und erfordert ein multimodales Behandlungskonzept. Bei übermäßigem Gebrauch von Analgetika, Triptanen und anderen Schmerz- und Migränemitteln ist primär eine Entzugsbehandlung durchzuführen.“

CGRP seit Langem kein unbekanntes Target

Die beschriebenen therapeutischen Defizite in der Migränebehandlung verdeutlichen den Bedarf an neuen zielgerichteten Therapien. Die Einführung der Triptane als neue Substanzklasse zur Migräneakuttherapie liegt fast 30 Jahre zurück, die letzte für die Prophylaxe der EM zugelassene Substanz war Topiramate. Ein Fortschritt für die Prophylaxetherapie der

CM war Botulinumtoxin Typ A, welches in Österreich die einzige zugelassene, jedoch nicht erstattungsfähige medikamentöse Prophylaxe in dieser Indikation ist. In der Schweiz ist Botulinumtoxin nicht für die Prophylaxe der CM zugelassen.

Allgemein hat sich auf dem Gebiet der Migräneprophylaxe zuletzt also wenig getan, wobei im Bereich der Grundlagenforschung bereits seit vielen Jahren bekannt ist, dass das „Calcitonin gene related peptide“ (CGRP) eine wichtige Funktion in der Pathophysiologie der Migräne übernimmt. In diesem Zusammenhang verwies Agosti auf die 1988 von Goadsby, Edvinsson und Ekman veröffentlichte Publikation, die aufzeigte, dass CGRP durch die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems ansteigt.³ Dass CGRP als potenter Vasodilatator an der zerebrovaskulären Regulation mitbeteiligt ist, seit den späten 80ern bekannt. In den folgenden Jahren hätten weitere Studien gezeigt, dass CGRP eine bedeutende Rolle spielt und ein wichtiger Botenstoff in der Pathophysiologie von Migräneattacken ist.

CGRP ist ein Neuropeptid aus 37 Aminosäuren. Es kommt ubiquitär im zentralen und peripheren Nervensystem vor und ist bei der trigeminalen Schmerzübertragung von großer Bedeutung.⁴ Im sensiblen Nervensystem konnte CGRP in trigeminalen Nervenendigungen und Spinalganglien, im ZNS im Thalamus, Hypothalamus und Kleinhirn nachgewiesen werden. Die Rolle von CGRP sei bei der Entstehung von Migräne heute gut belegt. Bei Migräne werde das trigeminovaskuläre System aktiviert. Es bestehe eine klare Assoziation zwischen Kopfschmerz und CGRP-Ausschüttung aus dem trigeminovaskulären System.

Vielversprechende Entwicklung

Pathophysiologische Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen CGRP und Migräne führten schließlich zur Entwicklung von CGRP-Antagonisten, sodass bereits vor einigen Jahren Hoffnungen auf die Wirkstoffklasse der CGRP-Antagonisten (die Ge- ...

... pante) gesetzt wurden. Die ursprünglich entwickelten CGRP-Antagonisten erwiesen sich jedoch u.a. als Leber-toxisch, weswegen der Versuch, diese in der akuten und präventiven Migränebehandlung einzusetzen, misslang.

Dennoch kommt die Migränetherapie nun doch langsam ins Antikörper-Zeitalter. In den letzten Jahren sind vier monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor entwickelt worden, darunter Erenumab, welches den CGRP-Rezeptor bindet, und Galcanezumab, Fremanezumab und Eptinezumab, die sich gegen CGRP richten. Die Elimination der Antikörper, welche die Weiterleitung von Schmerzsignalen in den Trigeminuskern und an der Schmerzverarbeitung beteiligten nachgeschalteten Gehirnstrukturen modulieren, erfolgt über den Aminosäureabbau, aufgrund ihrer Größe können sie die Blut-Hirn-Schranke kaum überwinden, was erklärt, warum es keine zentralen Nebenwirkungen gibt. Die Blockade erweist sich als sehr vielversprechend.

Erenumab

Von den vier Antikörpern, deren Entwicklung mittlerweile weit fortgeschritten ist, haben zwei die Phase-III-Studien abgeschlossen. Unter ihnen Erenumab, dessen Einsatz bei EM in der randomisierten Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie STRIVE untersucht wurde.⁵ Es wurden 955 Patienten randomisiert, von welchen 317 monatlich subkutane Injektionen mit 70mg Erenumab und 319 mit 140mg Erenumab erhielten, 319 Patienten wurden in den Placebo-Arm randomisiert. Primärer Endpunkt war die Veränderung der monatlichen Migränetage ab Baseline nach vier bis sechs Monaten. Sekundärer Endpunkt war u.a. die 50-prozentige Ansprechrate. Im Durchschnitt litten Patienten vor Studienbeginn an 8,3 Tagen pro Monat unter Migräneattacken. Nach vier bis sechs Monaten konnte für beide Erenumab-Dosierungen im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Migränetage gezeigt werden. Bei Patienten unter monatlicher subkutaner Injektion von Erenumab 70mg kam es zu einem Rückgang um 3,2, bei Patienten unter Erenumab 140mg zu einem Rückgang um 3,7 Tage. In der Placebo-Gruppe betrug der Rückgang 1,8 Tage ($p < 0,001$ für

beide Dosierungen vs. Placebo). Unter 70mg Erenumab konnte die monatliche Attackenfrequenz bei 43,3 Prozent halbiert werden, unter der höheren Dosierung konnten 50 Prozent der Patienten die Zahl der monatlichen Migränetage halbieren, in der Placebo-Gruppe waren es 26,6 Prozent ($p < 0,001$ für beide Dosierungen vs. Placebo). Nebenwirkungen traten in der Placebo-Gruppe und bei Patienten unter Verum mit ähnlich hohen Raten auf, häufigste Nebenwirkung war Nasopharyngitis (Placebo 10%, Erenumab 70mg 9,9% und 140mg 11%). Eine signifikante Überlegenheit von Erenumab gegenüber Placebo in Hinblick auf die Reduktion der monatlichen Migränetage bei EM ging auch aus der Phase-III-Studie ARISE ($n=577$) hervor (Erenumab 70mg -2,9 Tage, Placebo -1,8 Tage)⁶, ferner konnte für Patienten unter Erenumab eine Verbesserung der Lebensqualität, welche mittels Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) erfasst wurde, gezeigt werden.

CGRP-Antikörper in der chronischen Migräne

Wirksamkeit und Sicherheit von Erenumab in der präventiven Behandlung der CM wurden in einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie ($n=667$) untersucht⁷, sowohl bei Patienten unter Erenumab 70mg als auch 140mg hatten sich die Migränetage um 6,6 reduziert (Placebo -4,2 Tage, $p < 0,0001$), bei 40 (Erenumab 70mg) und 41 Prozent (Erenumab 140mg) kam es zu einer Reduktion der monatlichen Migränetage von mindestens 50 Prozent gegenüber Baseline, in der Placebo-Gruppe waren es 23 Prozent.

„Es ist eindrucksvoll, wenn bei schwer betroffenen Patienten die Zahl der Migränetage von 18 auf neun Tage reduziert werden kann“, so Brössner.

Auch für Fremanezumab liegen Daten aus einer Phase-III-Studie, im Rahmen welcher Wirksamkeit und Sicherheit des CGRP-Antikörpers in der präventiven Behandlung von CM ($n=1.130$) untersucht wurden, vor.⁸ Patienten erhielten 675mg Fremanezumab subkutan vierteljährlich ($n=376$) oder monatlich ($n=379$) oder Placebo ($n=375$). Für das monatliche wie auch vierteljährliche subkutane Dosierungsschema wurde eine signifikante Überlegenheit

gegenüber Placebo gezeigt. Die durchschnittliche Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage betrug im Vergleich zu Placebo (2,5 Tage) bei quartalsweiser Gabe von Fremanezumab 4,3, bei monatlicher Gabe 4,6 Tage ($p < 0,001$). Der Anteil an Patienten mit einer mindestens 50-prozentigen Ansprechrate betrug im Vergleich zu Placebo (18%) unter Fremanezumab vierteljährlich 38, bei monatlicher Injektion 41 Prozent ($p < 0,001$). Die Rate an Nebenwirkungen war in allen Gruppen ähnlich. Brössner: „Mittlerweile sind viele Studien zu CGRP-Antikörpern abgeschlossen, welche die Wirksamkeit dieser neuen Medikamentenklasse bei gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil belegen. CGRP-Antikörper sind die erste Prophylaxe, die gut in die Pathophysiologie der Migräne integrierbar sind, was zukünftig auch im Patientengespräch und Aufklärungsprozess von großer Bedeutung sein könnte.“

Zukunftsausblick

Weitere Highlights des Tages waren u.a. Vorträge über wichtige Player abseits von CGRP sowie Pro- und Contra-Vorträge und eine Diskussion über Digitalisierung in der Kopfschmerzmedizin. Fazit: Es tut sich einiges in der Migränetherapie. Mehr Beachtung für die Erkrankung, Substanzen auf Basis pathophysiologischer Konzepte, die bessere Nutzung etablierter Therapien und weitere Entwicklungen, u.a. im Bereich der digitalen Medien, bringen zahlreiche Chancen und lassen die Zukunft für Migränepatienten rosig aussehen. **I**

Vorträge im Rahmen der 6. Dreiländertagung Kopfschmerzsymposium, Bad Zurzach, 16.3.18

1 *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, Cephalalgia* 2018; 38(1):1-211

2 *Global Burden of Disease Study, Lancet* 2017; 390(10100):1211-1259

3 Goadsby et al., *Ann Neurol* 1988; 23(2):193-6

4 Ho et al., *Nat Rev Neurol* 2010; 6(10):573-82

5 Goadsby et al., *N Engl J Med* 2017; 377:2123-2132

6 Dodick et al., *Cephalalgia* 2018, doi:10.1177/0333102418759786

7 Tepper et al., *Lancet Neurol* 2017; 16(6):425-434

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