Schattauer

Kopfschmerz News der DMKG

DEUTSCHE MIGRÄNE- UND KOPFSCHMERZ-GESELLSCHAFT

Das „Visual-Snow"-Syndrom: eine Fallserie mit 58 Patienten

*** Dongen, RM, Waaijer LC, Onderwater GJL, et al. Treatment effects and comorbid diseases in 58 patients with visual snow. Neurology 2019; 93 (4): e398

Diese große Fallserie beschreibt Ergebnisse zur medikamentösen Therapie und Komorbidität.

Hintergrund

„Visual Snow" (VS) ist eine vielen Behandlern noch eher ungeläufige Erkrankung, die im Anhang der ICHD-3 unter A1.4.6. zu finden ist. Patienten mit VS leiden unter einem anhaltenden visuellen Sinneseindruck im gesamten Gesichtsfeld, der am ehesten mit dem Bildrauschen (Ameisenkrieg, Schneesturm) alter Analogfernseher bei schlechtem Signal zu vergleichen ist. Diese einzelnen flackernden Punkte werden zwar in der Mehrzahl als schwarz/weiß beschrieben, können aber auch in anderen Farben, Formen und Größen vorkommen. Die aktuellen Kriterien fordern zudem mindestens 2 der folgenden 4 zusätzlichen visuellen Symptome: Palinopsie (visuelle Nachbilder; Nachziehen beweglicher Objekte wird auch als Trailing bezeichnet), verstärkte entoptische Phänomene (Erscheinungen des visuellen Systems selbst, wie u. a. gehäufte Mouches volantes oder helle Lichtblitze), Lichtempfindlichkeit und eingeschränkte Nachtsicht. Häufig werden aber auch nicht visuelle Symptome geklagt, allen voran Tinnitus.

Die Pathophysiologie ist nicht vollständig verstanden. Ähnlich der Migräne, scheint eine kortikale Übererregbarkeit von Bedeutung zu sein. Zwar ist die Prävalenz von Migräne mit Aura in der VS-Population erhöht, doch weisen Daten daraufhin, dass VS eine eigenständige und von der Migräneaura unabhängige Erkrankung darstellt.

Zusammenfassung

Die Autoren analysierten retrospektiv die Daten von 63 Patienten mit „positiver visueller Störung" am Kopfschmerzzentrum der Universität Leiden zwischen November 2007 und Juni 2018 und wandten die 2014 veröffentlichten VS-Kriterien an [1]. 58 Patienten erhielten die Diagnose VS (47 davon hatten mindestens 2 weitere visuelle Symptome im Sinne des von Schankin et al. geforderten Visual-Snow-Syndroms). Ziel war es, medikamentöse Therapieoptionen und Komorbiditäten bei Patienten mit VS zu beschreiben. Hierfür wurde auf Arztbriefe/Befunde und Fragebögen (HADS, CES-D) zurückgegriffen.

Die Autoren fanden, dass etwa die Hälfte der Patienten (n = 30) zusätzlich an einer Migräne litt, davon 27 mit Aura. Die Lebenszeitprävalenz für Depression lag bei 41,4 % und für Angststörungen bei 44,8 %, beides jeweils unabhängig von der Diagnose einer Migräne. Tinnitus fand sich bei 26 der Befragten. Das am häufigsten verschriebene Medikament war Lamotrigin. 5 von 26 Patienten (19,2 %) schilderten hierunter eine Reduktion der Symptome. Eine Komplettremission fand sich nicht. 4 Patienten führten die Medikation dauerhaft fort. Unter den anderen versuchten Medikamenten (Valproat, Azetazolamid, Flunarizin) stellte sich keine Besserung ein, bei Topiramat zeigte sich bei 1 von 4 Patienten eine Teilresponse. 29 Patienten lehnten einen medikamentösen Therapieversuch ab.

Kommentar

Es handelt es sich um eine Studie mit für VS-Verhältnisse sehr großer Fallzahl in retrospektivem Design, die bisherige Erkenntnisse zu VS stützt. Kernbotschaften sind, dass VS einer medikamentösen Therapie kaum zugänglich sei und die beste Chance für eine Linderung der Symptomatik noch für Lamotrigin bestehe. Jedoch sollte man beachten, dass die Fallzahlen für die anderen medikamentösen Optionen sehr klein waren (1–7 Patienten), weshalb bei hohem Leidensdruck die Entscheidung gegen einen Versuch mit einem bestimmten Medikament nicht auf Basis der hier vorgestellten Studie getroffen werden sollte.

Ebenfalls interessant zu sehen ist die hohe und wohl von der Migräne unabhängige Lebenszeitprävalenz für Depression und Angst, deren Mitbehandlung empfohlen wird. Erwähnenswert ist die hohe Komorbidität mit Tinnitus und der sich hieraus ergebende Ansatz der kognitiven Verhaltenstherapie, die bei Tinnitus erfolgreich eingesetzt wird und für VS adaptiert werden könnte. Die Studie bringt auch die für das retrospektive Design typischen Kritikpunkte mit, zumal die aktuellen Diagnosekriterien erst 2014 veröffentlicht wurden, während sich die Patientenrekrutierung bis 2007 erstreckt. Die Dunkelziffer an Begleitsymptomen könnte daher sicherlich noch höher liegen, da oftmals diese nicht spontan, sondern erst auf Nachfrage berichtet werden.

Für Verwirrung sorgt die Terminologie. Während VS sowohl in der vorliegenden Studie als auch bei Schankin et al. lediglich das „verrauschte Fernsehbild" beschreibt, fordert die ICHD-3 unter A1.4.6. noch mindestens 2 weitere visuelle Symptome zur Vergabe der Diagnose. Dies wird aber sowohl in der vorliegenden Studie als auch von Schankin et al. bereits als „Visual-Snow-Syndrome" klassifiziert. Das ist ein Punkt, der in späteren Studien zu bedenken ist.

Zusammenfassend handelt es sich um eine gelungene retrospektive Fallserie, die für den klinischen Alltag interessante Ansätze der nicht medikamentösen Therapie von VS

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

sowie therapeutische Optionen der Begleiterkrankungen aufzeigt.

Ozan Eren, München

Literatur

[1] Schankin C, Maniyar KB, Digre et al. Visual Snow' – a Disorder Distinct from Persistent Migraine Aura. Brain 2019; 137; 1419–28. doi.org/10.1093/brain/awu050

Wirkung von Botulinum Toxin A auf die durch Cortical Spreading Depression induzierte Aktivität meningealer Nozizeptoren in einem Tiermodell

**** Melo-Carrillo A, et al. Exploring the effects of extracranial injections of botulinum toxin type A on prolonged intracranial meningeal nociceptors responses to cortical spreading depression in female rats. Cephalalgia 2019; 39: 1358–1365. doi: 10.1177/0333102419873675

Die perikraniale Injektion von Botulinum Neurotoxin Typ A (BoNTA) in wird mit einigem Erfolg als Prophylaxe bei Patienten mit chronischer Migräne angewandt, wobei der Wirkungsmechanismus unklar bzw. umstritten ist. Die Arbeitsgruppe von R. Burstein in Boston zeigt in einem Rattenmodell, dass eine vorhergehende Injektion von BoNTA in die Kopfhaut die durch Cortical Spreading Depression (CSD) ausgelöste, lang dauernde Aktivität von meningealen Nozizeptoren reduziert. Sie schließen daraus auf einen peripheren Wirkmechanismus von BoTNA bei der Migräneprophylaxe.

Zusammenfassung

Botulinum Neurotoxin Typ A (BoNT-A) wird zur Migräneprophylaxe nach einem vorgegebenen Schema in die Kopfhaut, die perikraniale Muskulatur und in Nackenmuskeln injiziert [1]. Die Wirkung tritt erst nach einigen Tagen ein. Als Wirkungsmechanismus wird angenommen, dass BoNT-A durch Zerstörung der synaptischen Proteine die Exozytose synaptischer Vesikel und damit vor allem die nozizeptive Übertragung im spinalen Trigeminuskern hemmt [2], was aber umstritten ist. In einer Reihe vorhergegangener tierexperimenteller Arbeiten wurde die Wirkung von BoNT-A auf die Aktivierung bzw. Sensibilität von meningealen Nozizeptoren untersucht, die beim Menschen mutmaßlich zur Kopfschmerzentstehung beitragen [3]. Dabei wurden exogene (chemische oder mechanische) Stimuli angewandt, um die nozizeptiven Afferenzen zu stimulieren. Die Rationale der vorliegenden Arbeit war dagegen, die Wirkung von BoNT-A in einem mehr „natürlichen" Migränemodell zu untersuchen, nämlich der experimentell ausgelösten CSD, die als neurophysiologisches Korrelat der Migräneaura angesehen wird. Die trigeminalen Afferenzen werden dabei nicht von außerhalb der Blut-Hirn-Schranke, sondern vermutlich vom zerebralen Kortex aus aktiviert.

Bei den Versuchen an adulten weiblichen Ratten wurde zunächst BoNT-A (5 Einheiten) oder als Kontrolle Kochsalzlösung (Vehikel) entlang der Suturae lambdoideus und sagittalis in die Kopfhaut injiziert. Eine Woche später wurden die Tiere erneut narkotisiert und 4 Schädelöffnungen gebohrt, eine über dem Sinus transversus zur elektrischen und mechanischen Stimulation der Dura mater, eine zweite und dritte zur Ableitung von kortikalen Potenzialen bzw. für die Auslösung von CSD und eine weitere kontralateral zum Einführen einer Ableitelektrode in das ipsilaterale Ganglion trigeminale. Dort wurden primär-afferente Neurone aufgesucht, die auf Druckstimuli und auf elektrische Stimulation des Sinus transversus mit Aktionspotenzialen antworteten, aus deren Latenz die Leitungsgeschwindigkeit der Neurone berechnet werden konnte. Dann wurde durch einen Nadelstich in den Kortex eine einfache CSD-Welle ausgelöst, welche durch eine charakteristische negative Welle im Elektrokortikogramm sichtbar war, und die Entladungsaktivität der abgeleiteten Neurone fortlaufend registriert. Ein signifikanter Anstieg der Aktivität nach CSD trat bei 38 % der Neurone von mit BoNT-A injizierten und bei 45 % mit Vehikel behandelten Neuronen auf. Von den Neuronen mit afferentem Aδ-Faser-Eingang wurden auf diese Weise 5/15 nach BoNT-A und 4/11 nach Vehikel aktiviert, bei den Neuronen mit C-Fasern war das Verhältnis 7/16 bzw. 7/13. Diese Proportionen waren statistisch nicht unterschiedlich, auch nicht die Zeit bis zum Erreichen des Aktivierungskriteriums (Ausgangsaktivität plus 2 Standardabweichungen), die zwischen wenigen Minuten bis zu mehr als einer Stunde betragen konnte. Deshalb wurde die Aktivität als Anzahl der Entladungen von mehr als 2 Standardabweichungen der Ausgangsaktivität über einen Zeitraum von bis zu 3 Stunden bestimmt. Bei der Berechnung ergab sich bei der BoNT-A-Gruppe ein Median von 597 Aktionspotenzialen gegenüber von 2452 Impulsen bei der Vehikel-Gruppe. Aufgeschlüsselt ergab sich ein ähnliches Verhältnis bei den C-Faser-Neuronen; die Gruppe der Neurone mit Aδ-Fasern war zu klein für eine statistische Berechnung.

Kommentar

Man sieht auf dem ersten Blick, dass die Ergebnisse nicht in dem Maße eindeutig sind, wie es wünschenswert wäre, um eine wirklich klare Aussage zu machen wie sie der erste Satz der Diskussion impliziert: „This study demonstrates that extracranial injections of BoNT-A inhibit the activation of meningeal nociceptors by CSD". Die Diskussion ist ein Musterbeispiel dafür, wie man vorhandene Daten überinterpretieren und nicht vorhandene Daten zur Unterstützung der Interpretation verwenden kann. Die Autoren schreiben, dass die neuronale Aktivierung nach der Auslösung von CSD bei weiblichen Ratten in einigen Fällen später eintrat und typischerweise länger andauerte als in früheren Untersuchungen an männlichen Ratten [4]. Eigentlich hätte man aber männliche Ratten auch in diese Studie einbeziehen sollen, um Vergleichbarkeit zu garantieren. Als besonders relevant wird erachtet, dass bei diesen weiblichen Tieren BoNT-A die lang dauernde neuronale Aktivierung unmyelinisierter C-Fasern signifikant hemmte, während die Ergebnisse an Aδ-Fasern nicht schlüssig waren („BoNT-A reduces significantly the prolonged firing of the unmyelinated C-fibers, while our findings on Aδ fibers are inconclusive"). Abgesehen davon, dass nicht von afferenten Fasern, sondern aus dem Ganglion trigeminale abgeleitet wurde, also möglicherweise von den Zellkörpern der Neurone, werden diese Ergebnisse mit früheren präklinischen und klinischen Hinweisen in Beziehung gesetzt;

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

ob man dabei bei einer ausreichenden Zahl abgeleiteter Zellen mit Aδ-Fasern ebenfalls Unterschiede gesehen hätte, bleibt dabei im Dunkeln. Dagegen wird die fehlende Information so interpretiert, dass BoNT-A einen anderen Wirkungsmechanismus hat als gegen Calcitonin gene-related peptide gerichtete monoklonale Antikörper, die nach einer früheren Studie der Autoren [5] angeblich die durch CSD ausgelöste Aktivierung von Aδ-Fasern, aber nicht von C-Fasern verhindern (wobei die Effekte auch in dieser Studie genauso wenig eindeutig waren und nur bei männlichen Ratten gerade eben signifikant waren). Die Autoren gehen sogar noch weiter und folgern aus ihren Ergebnissen, dass sich die Kombination mit BoNT-A und monoklonalen Antikörpern in ihrer prophylaktischen Wirkung bei chronischer Migräne ergänzen könnte.

Die Autoren gehen noch auf einen anderen interessanten Aspekt ein und vermuten, dass BoNT-A nicht systemisch, sondern auf extrakraniale Kollateralen von meningealen Afferenzen wirkt, welche durch die Suturen nach außen treten, was nicht nur bei Nagern, sondern auch beim Menschen gezeigt wurde [6, 7]. Insofern ist der gewählte Versuchsansatz mit den BoNT-A-Injektionen in die Nähe der Suturen zielführend. Die Ergebnisse werden außerdem auf die Gesamtaktivität der C-Faserpopulation hochgerechnet und diskutiert, warum eine vergleichsweise milde Wirkung von BoNT-A dennoch für die prophylaktische Wirkung bei Migräne verantwortlich sein könnte.

Nicht diskutiert wird in dieser Arbeit die limitierte Relevanz der CSD für die Entstehung von Migräne. Wenn CSD tatsächlich als neuronales Korrelat der Aura zugrunde liegt, betrifft dies ja nur etwa 20 % der Migränepatienten. Die Tatsache, dass Auren häufig ohne nachfolgenden Kopfschmerz vorkommen, könnte mit den vielen Fällen verglichen werden, bei denen experimentelle CSD nicht zu erhöhter neuronaler Aktivität führt. Dennoch ist die mechanische Verletzung des zerebralen Kortex weit weg von der spontanen Entstehung der Aura. Es gibt einfach derzeit kein gutes Tiermodell für Migräne, falls es dieses jemals geben wird, wenn man davon ausgeht, dass Migräne eine multifaktorielle Erkrankung ist.

Karl Meßlinger, Erlangen

Literatur

[1] Blumenfeld AM, Silberstein SD, Dodick DW et al. Insights into the functional anatomy behind the PREEMPT injection paradigm: Guidance on achieving optimal outcomes. Headache 2017; 57: 766–777

[2] Matak I, Rossetto O, Lackovic Z. Botulinum toxin type A selectivity for certain types of pain is associated with capsaicin-sensitive neurons. Pain 2014; 155: 1516–1526

[3] Burstein R, Zhang X, Levy D et al. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: Therapeutic implications for migraine and other pains. Cephalalgia 2014; 34: 853–869

[4] Zhang X, Levy D, Noseda R et al. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: Implications for migraine with aura. J Neurosci 2010; 30: 8807–8814

[5] Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR et al. Fremanezumab- A humanized monoclonal anti-CGRP antibody-inhibits thinly myelinated (Adelta) but not unmyelinated (C) meningeal nociceptors. J Neurosci 2017; 37: 10587–10596

[6] Kosaras B, Jakubowski M, Kainz V et al. Sensory innervation of the calvarial bones of the mouse. J Comp Neurol 2009; 515: 331–348

[7] Schueler M, Neuhuber WL, De Col R et al. Innervation of rat and human dura mater and pericranial tissues in the parieto-temporal region by meningeal afferents. Headache 2014; 54: 996–1009

Rascher Wirkeintritt der Migräneprophylaxe mit Botulinumtoxin

*** Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, et al. Early onset of effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: Analysis of PREEMPT data. Cephalalgia 2019; 39 (8): 945–956

Diese Post-hoc-Analyse aus den PREEMPT-Studien zeigt einen Wirkeintritt innerhalb der ersten 4 Wochen auch für Botulinumtoxin.

Hintergrund

Die Wirksamkeit von Botulinumtoxin bei chronischer Migräne wurde in 2 randomisierten und kontrollierten Studien bestätigt – PREEMPT 1 und PREEMPT 2 [1, 2] In der Verumgruppe wurden bei Beginn der Doppelblindphase und nach 12 Wochen an 31 vordefinierten Stellen am Kopf insgesamt 155 Einheiten Botulinumtoxin injiziert. Zusätzlich konnten noch 40 Einheiten an den Stellen injiziert werden, die besonders häufig von den Schmerzen betroffen waren. Die Placebogruppe erhielt dieselbe Behandlung, allerdings ohne Wirkstoff. Inzwischen ist die Behandlung der chronischen Migräne mit Botulinumtoxin in der chronischen Migräne gut etabliert.

Zusammenfassung

In einer Post-hoc-Analyse untersuchte eine Gruppe um David Dodick, wie rasch die Wirkung von Botulinumtoxin auf die Kopfschmerzen von Migränepatienten einsetzt. Dazu wurden die Daten aus PREEMPT-1 und –2 gepoolt, sodass ein Sample von insgesamt 1384 Studienteilnehmern analysiert werden konnte. Als Referenz wurden die Anzahl der Kopfschmerztage und der Migränetage in der Woche vor der ersten Behandlung verwendet. Bereits nach der ersten Woche war die Verringerung der Kopfschmerztage und der Migränetage in der Verumgruppe signifikant grösser als in der Placebogruppe. In der zweiten Woche unterschieden sich die Gruppen allerdings nicht mehr. Erst ab der dritten Woche war die Verringerung der Kopfschmerz- und Migränetage in der Verumgruppe dauerhaft signifikant grösser. Die 50 %-Responder, deren Kopfschmerzhäufigkeit sich also nach 24 Wochen halbiert hatte (44.8 % der Verumgruppe), sprachen bereits ab der ersten Woche signifikant besser an. Zu diesem Zeitpunkt ist der Unterschied aber noch gering (–1,8 Kopfschmerztage vs. –0,8 Kopfschmerztage bzw. –1,4 Migränetage vs. –0,6 Migränetage).

Kommentar

Als Motivation für diese Post-hoc-Analyse verwiesen die Autoren auf die CGRP-Antagonisten, deren Wirkung sehr rasch eintritt; Erenumab verringert die Anzahl der Kopfschmerztage im Vergleich zum Placebo bereits in der ersten Behandlungswoche [3]. Beide Medikamentengruppen – CGRP-Ant-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

agonisten und Botulinumtoxin – können zur Behandlung der chronischen Migräne eingesetzt werden und stehen somit in direkter Konkurrenz. Da man dem jeweiligen Konkurrenzprodukt kein Alleinstellungsmerkmal gönnen möchte, ist es nachvollziehbar, dass man den raschen Wirkeintritt von Botulinumtoxin belegen wollte. Ein direkter Vergleich ist nicht erfolgt, aber beide Medikamentengruppen scheinen den Krankheitsverlauf vor Ablauf eines Monats beeinflussen zu können. Ein Blick auf die Verringerung der Migränetage in den ersten Wochen lässt allerdings vermuten, dass statistisch signifikant nicht zwangsläufig gleichbedeutend ist mit klinisch relevant – in der dritten Woche nach Behandlung mit Botulinumtoxin hatte die Kopfschmerzhäufigkeit in der Verumgruppe um 1,6 Tage abgenommen, in der Placebogruppe um 1,1 Tage. Zudem muss aufgrund des oftmals langen Krankheitsverlaufs der chronischen Migräne die Bedeutung eines etwas früheren Ansprechens bezweifelt werden. Von größerer Relevanz wäre es, nach Einflussgrößen zu suchen, die ein gutes Ansprechen vorhersagen. Dennoch unterstreicht diese Studie, dass der Einsatz von Botulinumtoxin bei Patienten mit chronischer Migräne auch nach Einführung der CGRP-Antagonisten nicht obsolet geworden ist.

Heiko Pohl, Zürich

Literatur

[1] Aurora SK et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia 2010; 30 (7): 793–803

[2] Diener HC et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia 2010; 30 (7): 804–14

[3] Schwedt T et al. Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. J Headache Pain 2018; 19 (1): 92

Absetzen von Galcanezumab nach 6 Monaten Therapie bei episodischer Migräne: Verlauf über 4 Monate

**** Stauffer VL, Wang S, Voulgaropoulos M et al. Effect of Galcanezumab Following Treatment Cessation in Patients With Migraine: Results From 2 Randomized Phase 3 Trials. Headache 2019; 59 (6): 834–847

4 Monate nach Absetzen bestehen nur noch geringe Unterschiede zur ursprünglichen Placebogruppe, aber weiterhin Unterschiede zur Baseline.

Hintergrund

Die CGRP-Antikörper sind effektiv in der prophylaktischen Therapie von episodischer Migräne mit mindestens 4 Migränetagen/Monat. Nach Leitlinie [1] soll eine wirksame Migräneprophylaxe nach 6–12 Monaten auf ihre Notwendigkeit überprüft werden, durch Reduktion der Dosis oder Auslassversuch. Es ist bisher nicht bekannt, ob der Effekt von CGRP-Antikörpern nach dem Absetzen anhält.

Zusammenfassung

Diese Studie ist eine Post-hoc-Auswertung der beiden Phase-III-Studien (EVOLVE-1 und 2 [2,3]) zu Galcanezumab bei episodischer Migräne. Die Patienten erhielten für 6 Monate Galcanezumab 120 mg oder 240 mg oder Placebo, gefolgt von einer 4-monatigen Nachbeobachtungsphase ohne Behandlung (insgesamt 1570 Patienten). Nach 6 Monaten Behandlung mit Galcanezumab war die Anzahl der monatlichen Migränetage in allen 4 Gruppen (2 Studien, 2 Dosierungen) gegenüber Placebo signifikant reduziert (Verum: etwa –5 Tage/Monat, Placebo etwa –3 Tage/Monat) [1, 2]. Über die Nachbeobachtungsphase stieg die Anzahl der monatlichen Migränetage langsam wieder an; in Monat 4 der Nachbehandlungsphase war nur noch ein kleiner, nicht in allen Gruppen signifikanter Unterschied zur (ebenfalls nachbeobachteten) Placebogruppe zu sehen. In der Placebogruppe blieben die Migränetage konstant (gebessert um etwa 3 Tage/Monat gegenüber Baseline). Auch für die 50 %-Responder-Raten war in Monat 4 der Nachbeobachtungsphase kaum noch ein Unterschied zur Placebogruppe zu sehen, allerdings lag die Responder-Rate in allen Gruppen (inklusive der Placebogruppe) zu diesem Zeitpunkt trotzdem über 40 %. Die migränespezifische Lebensqualität (erhoben mit dem MSQ) war 4 Monate nach Absetzen nicht mehr signifikant verschieden von Placebo.

Kommentar

Galcanezumab hat eine Halbwertszeit von 27 Tagen. Im letzten Monat der Nachbeobachtung ist die Galcanezumabkonzentration daher rechnerisch auf 6,25 % des Ursprungswerts gesunken, sodass vermutlich keine direkte Wirkung der Substanz auf die Migräne mehr vorliegt. Im Verlauf der 4 Monate Nachbeobachtung schwächte sich die Wirkung von Galcanezumab im Mittel weitgehend bis auf das Niveau der Placebogruppe ab; auch wenn einzelne Vergleiche noch signifikant waren ist aus dem Kurvenverlauf zu vermuten, dass nach weiteren 1–2 weiteren Monaten auch die verbleibenden Gruppen nicht mehr signifikant verschieden von Placebo sein würden. Interessanterweise bleibt der Placeboeffekt aber erhalten, d. h. die Patienten in der Placebogruppe bleiben unverändert gebessert gegenüber Baseline (dafür liegt allerdings kein statistischer Test vor). Es bleibt unklar ob das an der fortgesetzten Studienteilnahme mit entsprechender Aufmerksamkeit für die Patienten oder auf einen „Regression to the mean“ Effekt zurückzuführen ist.

Zusammengefasst sprechen die Daten dafür, dass Patienten, die 6 Monate mit Galcanezumab behandelt wurden, 4 Monate nach dem Absetzen nur noch einen geringen Unterschied gegenüber der Placebogruppe aufweisen, aber weiterhin einen Unterschied zur Baseline, entsprechend einer Responderrate von etwa 40 %. Eine abrupte Verschlechterung unmittelbar nach dem Absetzen wurde nicht gesehen. Dies spricht aus meiner Sicht für einen leitliniengerechten Absetzversuch.

Ruth Ruscheweyh, München

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Literatur

[1] Diener H.-C et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Im Internet: www.dgn.org/leitlinien; Stand: 19.11.2019

[2] Stauffer VL, et al. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2018; 75 (9): 1080–1088

[3] Skljarevski V et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia 2018; 38 (8): 1442–1454

Absetzen von CGRP-(Rezeptor)-Antikörpern nach 9–12 Monaten Therapie bei chronischer Migräne: Verlauf über 3 Monate

*** Raffaelli B, et al. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. J Headache Pain 2019; 20 (1): 66

3 Monate nach Absetzen besteht eine signifikante Verschlechterung aber auch weiterhin signifikante Unterschiede zur Baseline.

Hintergrund

Siehe obige Besprechung.

Zusammenfassung

Diese Studie ist eine kleine Real-world-Studie mit 16 Patienten, die an einer Open-lable-Studie mit Galcanezumab (9 Monate, n = 9) oder Erenumab (12 Monate, n = 7) teilgenommen hatten, und nach Ende der Behandlung von den Kollegen in Berlin für 3 Monate nachbeobachtet wurden. Ausgehend von 18,4 ± 3,7 Migränetagen im Monat vor Beginn der Behandlung, bestanden zu Ende der Open-lable-Behandlung 12,2 ± 4,5 Migränetage im Monat (p = 0,002). Über die 3 Monate behandlungsfreie Nachbeobachtung stiegen die Migränetage schrittweise wieder an (Monat 1: 13,0 ± 6,6; Monat 2: 13,8 ± 6,0; Monat 3: 14,2 ± 6,9), der Unterschied zu Baseline blieb aber signifikant (p = 0,014), und der Unterschied zum Ende der Open-lable-Phase wurde nicht signifikant (p = 0,23). Signifikant wurde allerdings der Anstieg der schweren Kopfschmerztage (p = 0,039) und der Tage mit Triptaneinnahme (p = 0,032) gegenüber dem Ende der Open-lable-Phase.

Kommentar

Auch diese zweite Studie zum Absetzen von CGRP-(Rezeptor)-Antikörpern zeigt eine Zunahme der Kopfschmerzen (interessanterweise insbesondere der schweren Kopfschmerztage und der Tage mit Triptaneinnahme) nach Ende einer Behandlung mit CGRP-Antikörpern, wobei zumindest für die Gesamtzahl der Migränetage im Monat der Effekt gegenüber Baseline signifikant bleibt. Die Anzahl der Patienten in dieser Studie ist natürlich sehr klein, und Patienten die in der Nachbeobachtung eine Prophylaxe begonnen haben wurden ausgeschlossen (was möglicherweise einen Bias hin zu Patienten mit weniger Verschlechterung einführt), aber die Ergebnisse gehen in dieselbe Richtung wie die oben für Galcanezumab berichteten: keine abrupte Verschlechterung nach Absetzen des Antikörpers, schrittweise Verschlechterung aber immer noch signifikante Besserung gegenüber Baseline nach 3 Monaten ohne Behandlung.

Zu bemerken ist hier, dass trotz wirksamer Prophylaxe mit CGRP-(Rezeptor)-Antikörper die Patienten auch unter Therapie immer noch schwer betroffen waren (12,2 ± 4,5 Migränetage/Monat). In dieser Konstellation fällt einem das Absetzen einer wirksamen Prophylaxe sicherlich schwerer als bei Patienten mit episodischer Migräne.

Ruth Ruscheweyh, München

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, Marchioninistr. 15, 81377 München, Tel. 089/440073907, ruth.ruscheweyh@med.uni-muenchen.de

Die Besprechungen und Bewertungen der Artikel stellen die Einschätzung des jeweiligen Autors dar, nicht eine offizielle Bewertung durch die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.