

## Unterschiede zwischen hochfrequenter episodischer und chronischer Migräne

\*\*\* Chalmer MA, Hansen TH, Lebedeva ER, et al. Proposed new diagnostic criteria for chronic migraine. *Cephalalgia* 2019; DOI: 10.1177/0333102419877171

Die Schlussfolgerung der Autoren, dass es wenig Unterschiede zwischen hochfrequenter episodischer und chronischer Migräne gibt, stützt sich auf eine geringe Datenbasis. Diese Studie hat für einiges Aufsehen gesorgt, obwohl sie nicht endgültig in *Cephalalgia* publiziert ist. Allein schon, wenn man sich die Autorengruppe anschaut, wundert man sich, wie diese zustande gekommen ist.

### Inhalt

Es geht um die Frage, ob die Kriterien der ICHD-3 für die chronische Migräne geändert werden sollten. Momentan werden die Patienten, die häufig Migräne, aber keine anderen Kopfschmerzen haben, nicht als chronische Migräne berücksichtigt, obwohl sie nach Ansicht der Autoren eine ähnlich hohe Behinderung („disability“) haben. Dazu haben die Autoren eine hochfrequente episodische Migräne (HFEM) definiert, d. h. Migräne an mehr als 8 Tagen im Monat bis zur Grenze von 15 Tagen. Dann wurden 4 Gruppen gewählt: klassische chronische Migräne aus einer dänischen Datenbank (n = 174); HFEM aus einer dänischen Datenbank (n = 176); klassische chronische Migräne aus einer russischen Datenbank (n = 17); HFEM aus einer russischen Datenbank (n = 19). Die Autoren haben folgende Zielparameter für die beiden dänischen Gruppen untersucht: demografische Daten; Attackenfrequenz; zahlreiche Komorbiditäten, Effekt von Triptanen; Menge der Triptane; Pensionierung; Kompensation für Krankheit; Rehabilitation; soziale Absicherung. Die einzigen signifikanten Unterschiede waren, dass Patienten mit einer chronischen Migräne früher pensioniert werden und insgesamt weniger Triptane einnehmen

(bei gleicher Effektivität). Weiterhin fand sich kein Unterschied zwischen der dänischen und russischen Kohorte bezüglich des Verhältnisses von chronischer Migräne zu HFEM. Würde man die HFEM zur chronischen Migräne hinzuzählen, und dies schlagen die Autoren vor, würde sich die Prävalenz der chronischen Migräne in etwa verdoppeln.

### Kommentar

Mehrere Aspekte sollen hier kommentiert werden. Erst einmal scheint die Wahl der Kohorten sehr willkürlich und nicht repräsentativ. Warum wurde eine sehr kleine russische Kohorte zusätzlich gewählt? Eine befriedigende Antwort wird in der Publikation nicht gegeben. Warum wurde eine dänische Kohorte gewählt, die aus Patienten des dänischen Kopfschmerzzentrums und deren Verwandten besteht, d. h. hochgradig betroffene Patienten, die nicht repräsentativ für die dänische Bevölkerung sind? Unter den Autoren finden sich 2 Amerikaner, die an der Datenerhebung nicht beteiligt waren, aber als Vertreter einer Ausweitung der Kriterien für eine chronische Migräne auftreten. Dagegen ist der Seniorautor bislang immer als Kritiker des Konzepts der chronischen Migräne überhaupt aufgetreten.

Kritisch ist auch die Auswahl der Zielparameter. Es werden dichotome Variablen gewählt, die sich auf das dänische Sozialsystem beziehen. In Dänemark herrscht aber einer der höchsten Sozialstandards weltweit überhaupt. Das bedeutet, dass die Schwelle bis zu einer Pensionierung oder zu anderen sozialen Entschädigungsleistungen sehr niedrig und mit dem Rest der Welt (außer Skandinavien und vielleicht einige kleine arabische Länder) nicht verglichen werden kann. Weiterhin ist es statistisch problematisch, dass dichotome Variablen gewählt worden sind. Würde man die Variablen als stetige Größen

einsetzen, kämen wahrscheinlich andere Ergebnisse zustande. Hier liegen Studien vor, die zeigen, dass sich bei stetigen Variablen in der Tat ein Unterschied zwischen chronischer Migräne ab 15 Kopfschmerztage im Monat und hochfrequenter Migräne ergibt, dass also das aktuelle Konzept der chronischen Migräne doch zu einer sinnvollen Unterscheidung führt [1]. Schließlich muss die Frage gestellt werden, ob die Zielparameter wirklich den Behinderungsgrad durch Migräne abbilden. Erstaunlich ist, dass der MIDAS nicht eingesetzt worden ist, obwohl der „Erfinder“ des MIDAS unter den Autoren steht. Auch andere Variablen der Behinderung wie Depressions- und Angstskalen, HIT-6, PDI, SF-12/36 werden vermisst. Ob dagegen eine frühe Pensionierung im dänischen Rentensystem auch einer Behinderung gleichkommt, muss bezweifelt werden.

Zusammenfassend erscheint die Studie trotz der renommierten Autoren nicht geeignet, das Konzept der chronischen Migräne zu ändern. Es ist unstrittig, dass die Definition der chronischen Migräne teilweise willkürlich ist und möglicherweise verbessert werden kann. Dazu muss man sich aber erst einmal überlegen, was man mit einer revidierten Definition besser erfassen möchte (Behinderung, Leiden, Schmerz, ökonomische Faktoren, pathophysiologische Unterschiede?) und wem eine revidierte Definition (die nach dieser Studie auch noch zu einer Verdoppelung der diagnostisch Betroffenen führen würde) eigentlich nutzt.

Stefan Evers, Copenbrügge

### Literatur

- [1] Ruscheweyh R, Müller M, Blum B, et al. *Headache* 2014; 54: 861–871

## Galcanezumab zur Behandlung des episodischen Cluster-Kopfschmerzes

\*\*\*\* Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med* 2019; 381: 132–41

### Hintergrund

Clusterkopfschmerzen gehören zu den schwersten Kopfschmerzerkrankungen und führen zu einer ganz erheblichen Beeinträchtigung. Zur Prophylaxe stehen nur wenige Optionen zur Verfügung, zumal wertvolle Präparate wie Methysergid nicht mehr im Handel sind und Stimulationsverfahren nicht die hohen Erwartungen erfüllen konnten. Verapamil, Topiramamat, Lithium und Steroide werden am häufigsten eingesetzt, zeichnen sich jedoch nicht immer durch eine gute Verträglichkeit aus und ihr Wirkmechanismus ist ungeklärt. Vor diesem Hintergrund wird der Bedarf an neuen, gut verträglichen Substanzen mit einem pathophysiologisch prophylaktischen Wirkmechanismus besonders deutlich.

### Inhalt

In der Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 300 mg Galcanezumab, einem CGRP-Antikörper, im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit episodischem Cluster untersucht. Von 106 rekrutierten Patienten wurden 49 mit Galcanezumab behandelt und 57 mit Placebo. Aufgrund von Schwierigkeiten bei der Rekrutierung wurde die Studie vor Erreichen der ursprünglich geplanten Größe der Studienpopulationen von 162 gestoppt. Es wurde sichergestellt, dass die Patienten zu Beginn einer Clusterepisode auf die Prophylaxe eingestellt wurden und erfahrungsgemäß keine ultrakurzen Episoden aufwiesen. Andere prophylaktisch wirksame Substanzen durften nicht eingenommen werden. Zur Akuttherapie waren Triptane, Sauerstoff, Paracetamol und nicht steroidale Antirheumatika erlaubt. Während der Baseline lag die Zahl der Clusterkopfschmerzattacken pro Woche in der Verumgruppe bei  $17,8 \pm 10$  und in der Placebo-

gruppe bei  $17,3 \pm 10$ . Primärer Endpunkt war die mittlere Abnahme der wöchentlichen Attackenfrequenz von Woche 1 bis Woche 3 im Vergleich zur Baseline. Sekundäre Endpunkte waren u. a. der Prozentsatz von Patienten mit einer mindestens 50 %ige Reduktion der wöchentlichen Attackenfrequenz in Woche 3 und die Verträglichkeit. Die Studie wurde von 8 % bzw. 21 % der Patienten (Verum/Placebo) abgebrochen. Unter der Behandlung kam es in den Wochen 1–3 zu einem signifikanten Rückgang der wöchentlichen Zahl der Clusterattacken um 8,7 (Verum) vs. 5,2 (Placebo) ( $p = 0,04$ ). Im Mittel nahm die wöchentliche Attackenfrequenz in Woche 1–3 in der Verumgruppe um 52 % ab und in der Placebogruppe um 27 %. Ein mindestens 50 %iger Rückgang der Attackenfrequenz in der 3. Behandlungswoche wurde von 71 % (Galcanezumab) vs. 53 % (Placebo) erreicht. In den Behandlungswochen 4–8 waren die Unterschiede zwischen Verum und Placebo weniger deutlich. Unter Galcanezumab kam es häufiger zu Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf.

### Kommentar

Galcanezumab ist in der Dosierung von 300 mg s. c. pro 4 Wochen wirksamer als Placebo und führt besonders deutlich in den Behandlungswochen 1–3 zu einer Abnahme der Attackenfrequenz. Die Unterschiede zwischen Verum und Placebo waren in den anschließenden Behandlungswochen weniger deutlich, was entweder Ausdruck von einer Spontanremission der Clusterkopfschmerzepisode oder Ausdruck eines nachlassenden Wirkeffekts von Galcanezumab sein kann. Eine Unterscheidung kann bislang nicht getroffen werden, da die Daten der Post-Behandlungsphase noch nicht publiziert sind. Galcanezumab führte zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen. Anders als in den Migräne Studien kam es nicht vermehrt zur Obstipation.

Die vorliegende Arbeit ist besonders wertvoll, da sie für die schwer betroffene Gruppe der Clusterkopfschmerz-Patienten seit langem erstmals wieder eine neue Substanz mit einem gesicherten Wirkeffekt bei gleichzeitig hervorragender Verträglichkeit präsentiert. Die Ergebnisse bestätigen zudem die pathophysiologische Bedeutung von CGRP bei der Generierung von Clusterattacken – möglicherweise aber auch, dass Clusterattacken nicht allein durch Beeinflussung des CGRP-Systems behandelt werden können. Leider geht das der Arbeit nicht hervor, ob die Akut-Behandlungsstrategien bei einer Clusterattacke in beiden Behandlungsgruppen ähnlich waren, da erfahrungsgemäß bei Einsatz von Sauerstoff z. T. etwas früher erneute Attacken auftreten als nach Einsatz von Triptanen. Dies könnte sich auf das Studienergebnis ausgewirkt haben. Man darf mit Spannung auf die Ergebnisse der Post-Behandlungsphase warten, die weiteren Aufschluss über den Verlauf der Clusterepisoden in den Studienpopulationen und Placeboeffekte bieten dürfte. Besonders interessant ist, dass es trotz der 1:1-Randomisierung zu einem unerwartet hohen Ansprechen auf Placebo kam. Nachdem in einer Studie bei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz kein signifikanter Wirkeffekt von Galcanezumab nachgewiesen werden konnte und sich dabei ebenfalls überraschend hohe Placeboansprechraten zeigten, muss die Meinung, der Placeboeffekt sei in der Behandlung von Clusterkopfschmerzen in der Regel äußerst gering, offenbar revidiert werden. Dies muss bei künftigen Studien berücksichtigt werden und lässt befürchten, dass signifikante Effekte neuer Wirksubstanzen beim Clusterkopfschmerz nicht nur aufgrund eines episodischen Verlaufs mit spontanen Remissionen schwer nachzuweisen sind.

Wahrscheinlich wird Galcanezumab für viele Patienten eine wertvolle Erweiterung des prophylaktischen Therapiespektrums darstellen.

Stefanie Förderreuther, München

## Zervikale transkutane Nervus-vagus-Stimulation zur Prophylaxe der Migräne

\*\*\*\* Diener HC, Goadsby PJ, Ashina M, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: The multicentre, double-blind, randomised,

sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia* 2019; 39(12): 1475–1487

Die zervikale transkutane Nervus-vagus-Stimulation ist in der präventiven Behandlung der episodischen Migräne der Sham-Stimulation nicht überlegen.

## Hintergrund

Die Neuromodulation ist eine etablierte Methode zur Behandlung der episodischen und chronischen Migräne. Es werden peripher und zentral ansetzende invasive von nicht invasiven Methoden unterschieden. Die nicht invasiven Methoden umfassen die zervikale transkutane Nervus-vagus-Stimulation (tVNS), die transkranielle Magnetstimulation und Gleichstromstimulation sowie die Stimulation des N. supraorbitalis. Sie stellen eine sinnvolle Ergänzung insbesondere für Patienten mit Kontraindikationen für die etablierten Prophylaktika dar oder bei hohem Konsum von Schmerzmedikamenten [1].

## Zusammenfassung

In dieser Studie (PREMIUM) wurden 477 Patienten im Alter von 18–75 Jahren mit einer Migräne mit oder ohne Aura (ICHD-3 beta) hinsichtlich der Wirksamkeit der nicht invasiven tVNS untersucht. Die Migräne musste vor dem 50. Lebensjahr begonnen haben und es sollten zwischen 5–12 Attacken in den letzten 4 Monaten bestanden haben. Nach einer 4-wöchigen Run-in-Phase folgte eine 12-wöchige doppelblinde Phase mit Randomisierung (1:1) entweder zur tVNS (25 Hz) oder Sham-Stimulation (0,1 Hz) sowie anschließend eine 24-wöchige Open-label-Phase mit tVNS. Die Patienten sollten 3x tgl. mit einem Mindestabstand von 6–8 Stunden beidseits für je 120 Sekunden stimulieren. Die Akuttherapie konnte unverändert eingenommen werden. Eine Prophylaxe war nicht erlaubt. Die Patienten nutzen ein elektronisches Tagebuch und wurden durch einen Trainer in der Handhabung des Devices unterrichtet. Der primäre Endpunkt war die mittlere Reduktion der Migränetage von Baseline zu den letzten 4 Wochen der 12-wöchigen Behandlungsphase. Sekundäre Endpunkte war die Anzahl der Kopfschmerztage und die Anzahl der Akutmedikation. Von den 477 Patienten konnten 341 randomisiert werden, 169 in der tVNS-Gruppe, 172 in die Sham-Gruppe. In der Intention-to-treat (ITT) Analyse konnten insgesamt 332 Patienten ausgewertet werden, 187 Patienten (tVNS, n = 100; sham, n = 87) beendeten die Studie. Das Device wurde von den Patienten nicht über den gesamten Zeitraum entsprechend des Protokolls eingesetzt. 83,6% in der tVNS-Gruppe und 83,8% in der Sham-Gruppe zeigten eine Adhärenz von mehr als 67% pro Monat. Die Ergebnisse zeigten hinsicht-

lich der Migränetage in der tVNS-Gruppe eine Reduktion um 2,26 Tage (95% CI: –2,81, –1,72; Baseline: 7,9 Migränetage), in der Sham-Gruppe um 1,80 Tage (95% CI: –2,32, –1,27; Baseline: 8,1 Migränetage) und damit keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,15$ ). Eine 50% Reduktion der Attacken fand sich in der tVNS-Gruppe vs. Sham-Gruppe von 31,9% (95% CI: 23,4%, 41,8%) vs. 25,0% (95% CI: 17,8%, 34,0%) und damit auch ohne signifikante Differenz ( $p=0,19$ ). Auch hinsichtlich der Kopfschmerztage ergab sich kein signifikanter Unterschied (tVNS vs. Sham, –2,73 Tage (95% CI: –3,37, –2,09; Baseline: 8,9 Kopfschmerz vs. –2,11 Tage (95% CI: –2,74, –1,49; Baseline: 9,1 Kopfschmerztage,  $p=0,10$ ). Hinsichtlich der 50% Reduktion der Kopfschmerztage ( $p=0,57$ ) und der Reduktion der Einnahmetage der Akutmedikation ( $p=0,11$ ) gab es keinen signifikanten Unterschied. Anschließend erfolgt eine Auswertung der Gruppe mit einer Adhärenz > 67% als modifizierte Intention-to-treat (mITT) Analyse. Diese ergab signifikante Unterschiede hinsichtlich der Migränetage ( $p=0,043$ ), Kopfschmerztage ( $p=0,045$ ) und Einnahmetage der Akutmedikation ( $p=0,039$ ). Hinsichtlich der Migränetage war der Effekt bei den Patienten mit Migräne mit Aura stärker ausgeprägt als bei denen ohne Aura. Die tVNS Behandlung war sicher und gut verträglich.

## Kommentar

In dieser Studie zur Wirksamkeit der tVNS bei Patienten mit episodischer Migräne mit oder ohne Aura war die Behandlung mit tVNS der Sham-Behandlung nicht überlegen. Allerdings konnte eine Subgruppenanalyse der Patienten mit hoher Therapieadhärenz (> 67%) einen signifikanten Unterschied hinsichtlich Migränetage, Kopfschmerztage und Einnahmetage der Akutmedikation demonstrieren. Besonders wirksam war die Therapie bei Patienten mit Migräne mit Aura, die Autoren führen das auf den Einfluss der tVNS auf die CSD zurück. Diese wurde bereits im Tiermodell demonstriert. Als weitere mögliche Mechanismen wurden eine Beeinflussung des Parasympathikus sowie duraler Mechanismen diskutiert. Als Limitationen werden die Sham-Stimulation, die beidseitige Stimulation und die schlechte Adhärenz der Patienten diskutiert.

Zusammenfassend handelt es sich um eine wichtige Studie, die die Wirksamkeit der

tVNS untersucht. Trotz der eher enttäuschenden Ergebnisse handelt es sich um eine bei manchen Patienten wirksame und generell nebenwirkungsarme Behandlung, die in Einzelfällen eine sinnvolle Ergänzung im Therapieregime sein kann. Insbesondere Patienten mit multiplen Vorerkrankungen, Vormedikation oder Aversion gegen eine dauerhafte Einnahme von Prophylaktika kommen für eine Therapie in Frage. Möglicherweise lässt sich der prophylaktische Effekt noch verstärken, wenn die tVNS zur Akuttherapie der Migräne eingesetzt wird, dies wurde aber bisher nicht untersucht.

Torsten Kraya, Leipzig

## Literatur

- [1] Jürgens TP, Rimmele F. Schmerz 2019; 33: 347–367

## 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.