

Bewährte Ansätze und Neues vom internationalen Kongress des EHMTIC 2016 in Glasgow

Update Migräne

Migräne und andere Kopfschmerzen sind häufige Gründe für eine hausärztliche Konsultation. Nach der korrekten Diagnose baut die Migränetherapie auf nicht-pharmakologische Massnahmen, akute und prophylaktische Medikamente. Im Bereich der medikamentösen Optionen stehen wir vor einer möglichen Revolution mit der Einführung der CGRP-antagonisierenden (calcitonin gene-related peptide) Substanzen. Im Bereich der nicht-pharmakologischen Massnahmen mehrte sich – neben den altbewährten Methoden wie aerober Ausdauersport und Entspannungstechniken – die Evidenz für neue Stimulationsgeräte.

Gemäss einer repräsentativen Umfrage unter Grundversorgern empfangen 68% mindestens zweimal pro Woche einen Patienten mit Hauptsymptom Kopfschmerz (1). Auf Basis von Prävalenzstudien kann die Anzahl der Migränepatienten in der Schweiz auf gut eine Million geschätzt werden. Die Migränediagnose wird anhand von anamnestischen Angaben und dem Ausschluss von symptomatischen Kopfschmerzen gestellt. Vermehrte Bedeutung erhalten hier Tagebücher, die inzwischen auch als Apps jederzeit mit dabei sind (z.B. http://www.headache.ch/My_Headache_App). Die neuste Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft liegt als beta-Version vor (ICHD-3 beta (2)). Dies ermuntert Kliniker und Forscher die Kriterien anzuwenden und vor allem auch seltenere der über 200 klassifizierten Kopfschmerzarten genauer zu definieren. Im Fokus der Pathophysiologie der Migräne stehen neben der genetischen Disposition unverändert das trigeminovaskuläre Schmerzsystem mit Zentrum im Hirnstamm. Eine am EHMTIC 2016 (European Headache Federation Migraine Trust International Congress) vorgestellte Studie zum Migränezyklus unterstützte die wichtige Funktion des Hirnstamms in der Entwicklung der Migränesymptome (3). Der Fokus künftiger Forschung könnte vermehrt auf die Phase der Entstehung (prodromal) und nach den eigentlichen Kopfschmerzen (postdromal) gelegt werden. Als Metaboliten spielen Serotonin und CGRP (calcitonin gene-related peptide) eine zentrale Rolle, auch in der Entwicklung neuer Migränemedikamente.

Therapie

Die Migränetherapie basiert auf drei Säulen: den nicht-medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten sowie den Reserve- und Prophylaxemedikamenten. Voraussetzung dafür sind informierte und kompetente Patienten, die aktiv an der Behandlung teilnehmen (<http://www.headache.ch/Therapieempfehlungen>).

Nicht-medikamentöse Behandlung

Zur nicht-medikamentösen Behandlung können allfällige Trigger ausgeschaltet oder ein besserer Umgang damit gefunden wer-

den. Stress, hormonelle Änderungen, muskuläre Verspannungen, Schlafunregelmässigkeiten, ausgelassene Mahlzeiten und Alkohol werden häufig berichtet. Hilfreich in der Attacke kann, vor allem bei Kindern, Ruhe oder Schlaf sein. Aerobes Ausdauertraining, kognitive Verhaltenstherapie, ausgewählte Entspannungsverfahren (z.B. progressive Muskelrelaxation) und Akupunktur eignen sich als begleitende Massnahmen (5). Nahrungsergänzungsmittel wie Vitamin B2, Coenzym Q10 und Magnesium sind bewährte und gut vertragene Prophylaktika, die evidenzbasiert sind und von Patienten meist sehr gut akzeptiert werden.

Medikamentöse Reserve – Behandlung im Anfall

Ein limitierter, aber trotzdem früher und möglichst hoch dosierter Einsatz von Analgetika und Triptanen ist empfohlen. Bei mehr als 10 Behandlungstagen pro Monat droht ein Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MÜKs).

Prophylaktische Behandlung

Der Entscheid für den Beginn einer Migräneprophylaxe ist individuell. Da die Effektstärken (Reduktion der Anfallshäufigkeit um 50%) der verschiedenen Substanzen ähnlich sind, sollen für eine bessere Compliance und Adhärenz Medikamente mit möglichem Zusatznutzen für die Patienten eingesetzt werden, z.B. bei Einschlafstörung ein schlafförderndes Medikament, bei hohen Blutdruckwerten oder vaskulären Risikofaktoren Betablocker oder AT-2-Antagonisten, bei Übergewicht Topiramate.

Bei Migräne mit Aura besteht eine absolute Kontraindikation für kombinierte Antikontrazeptiva, bei Migräne ohne Aura kann diese je nach vaskulärem Risiko relativiert werden. Progesteron-Präparate können andererseits bei menstrueller Migräne sogar einen positiven Nutzen haben (5).

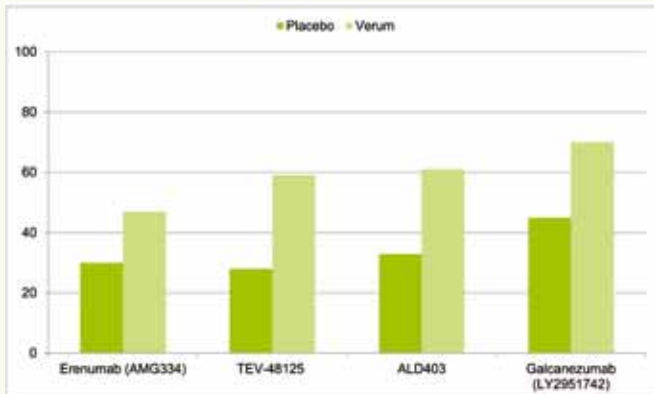


PD Dr. med.
Andreas R. Gantenbein
Bad Zurzach



Prof. Dr. med Peter S. Sándor
Bad Zurzach

ABB. 1



Die Balken zeigen die Vergleiche der $\geq 50\%$ -Responder-Rate der jeweiligen Phase-II-Studien zu den neuen CGRP-Antikörpern (6–9)

Es wird zunehmend die zentrale Rolle des Neuropeptid CGRP in der Entstehung von Migräne erkannt. Grosse Hoffnung für eine neue Medikamentenklasse ohne vasokonstriktorische Nebeneffekte steckt in den CGRP-Rezeptor Antagonisten. Studien nicht nur zur Akuttherapie, sondern auch zur Prophylaxe laufen. Am europäischen Kopfschmerzkongress in Glasgow wurden weitere Daten von den vier humanen oder humanisierten Antikörpern gegen CGRP-Liganden, respektive den CGRP-Rezeptor vorgestellt, welche sich nun in Phase III befinden (Abb. 1) (6–9).

Insgesamt zeigen die bisherigen Daten eine sehr gute Verträglichkeit, bisher ohne Hinweise auf die Entstehung eines MÜKs durch die Injektionen, bei jedoch noch unklarer Kostensituation.

Diese Therapieform könnte insbesondere bei chronischen Migränpatienten mit und ohne Übergebrauch akut wirksamer Antimigränika interessant sein (10). Erste Langzeitdaten zeigten bei 19% der behandelten Migränpatienten eine Remission der Kopfschmerzen, d.h. komplette Kopfschmerzfreiheit über 1 ganzes Jahr (11). Dar-

auf basierend kann vermutet werden, dass bei einer Subgruppe der schwer betroffenen Patienten der CGRP Mechanismus pathophysiologisch eine prominente Rolle spielt.

Es wurden auch die Daten der laufenden Phase III Studien von Lasmiditan präsentiert. Der 5-HT_{1F}-Antagonist bietet den Vorteil, dass er keine vasokonstriktorischen Eigenschaften besitzt und somit auch bei Patienten mit vaskulären Risikofaktoren eingesetzt werden kann (12).

Neben den medikamentösen Ansätzen kommen bei Migräne und Cluster-Kopfschmerzen elektrische neuromodulative Methoden zum Zuge. Man könnte es das Zeitalter der «Electroceuticals» oder der «Geräthetherapie» nennen. Neben der bereits länger angewendeten thalamischen Tiefenhirnstimulation und der okzipitalen Neuromodulation liegt der Fokus bei therapierefraktären Kopfschmerzen auf der Stimulation vom Ganglion sphenopalatinum über Induktion (13). Als transkutane Verfahren können supraorbitale Elektrostimulation oder die Vagus-Stimulation bereits «früher» eingesetzt werden (14).

PD Dr. med. Andreas R. Gantenbein

Prof. Dr. med Peter S. Sándor

RehaClinic, Quellenstrasse 34, 5330 Bad Zurzach

a.gantenbein@rehaclinic.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren nehmen als Investigatoren an der AMG334-Studie von AMGEN teil, ansonsten haben sie im Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenskonflikte deklariert.

Literatur am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Migränetherapie basiert auf drei Säulen: den nicht-medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten sowie Reserve- und Prophylaxemedikamenten
- ◆ Neuartige, vielversprechende prophylaktische Therapieoptionen sind in Entwicklung

Literatur:

1. Gantenbein AR, Jäggi C, Sturzenegger M, Gobbi C, Merki-Feld GS, Emmenegger MJ, Taub E, Sándor PS. Awareness of headache and of National Headache Society activities among primary care physicians - a qualitative study. BMC Res Notes. 2013; 6:118.
2. http://www.ihs-classification.org/_downloads/mixed/International-Headache-Classification-III-ICHD-III-2013-Beta.pdf
3. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. Brain. 2016; 139:1987-93.
4. Gantenbein AR, Afra J, Jenni W & Sándor PS. Complementary and Alternative Treatments for Migraine. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management 2013; 16(1):76-81.
5. Merki-Feld GS, Imthurn B, Langner R, Seifert B, Gantenbein AR. Positive effects of the progestin desogestrel 75 µg on migraine frequency and use of acute medication are sustained over a treatment period of 180 days. J Headache Pain 2015;16:522.
6. Sun H et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol. 2016; 15:382-90.
7. Bigal ME et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. Lancet Neurol. 2015; 14:1081-90.
8. Dodick D et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. Lancet Neurology 2014; 13:1100-7.
9. Dodick D et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Neurology 2014; 13:885-92.
10. Bigal ME et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. Lancet Neurol. 2015; 14:1091-100.
11. Lenz R et al. Prevention of Episodic Migraine with AMG 334, a Human Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Monoclonal Antibody: Phase 2 Study Results and 52-Week Analysis of Open-Label Extension. Neurology 2016; 86 (16 Supplement): S26.002.
12. Reuter U, Israel H & Neeb L. The pharmacological profile and clinical prospects of the oral 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine. Ther Adv Neurol Disord 2015; 8(1):46-54.
13. Miller S et al. Neurostimulation in the treatment of primary headaches. Pract Neurol (http://pn.bmj.com/content/early/2016/05/05/practneurol-2015-001298.full)
14. Magis D, Sava S, d'Elia TS, Baschi R, Schoenen J. Safety and patients' satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly® device in headache treatment: a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. J Headache Pain. 2013; 14:95.