

## Kopfschmerz News der DMKG



Deutsche Migräne- und  
Kopfschmerzgesellschaft

### Akupunktur bei Migräne

\*\* Xu S, Yu L, Luo X et al. Manual acupuncture versus sham acupuncture and usual care for prophylaxis of episodic migraine without aura: multicentre, randomised clinical trial. *BMJ* 2020; 368: m697. doi: 10.1136/bmj.m697

#### Zusammenfassung

Die im *BMJ* erschienene Studie hat zur Prophylaxe der episodischen Migräne die Wirkung einer Nadelakupunktur mit einer Scheinakupunktur, die die Haut nicht penetriert und einer Standardbehandlung (Standard of Care; SoC) verglichen. Das Design ist dadurch einfachverblindet, methodisch aber wohl nicht anders zu lösen. Problematisch ist die schiefe Randomisierung (Akupunktur : Scheinbehandlung : SoC; 2:2:1), damit wollten die Autoren die Rekrutierung und Adhärenz verbessern, allerdings mindert dies die Qualität der Studie. Durchgeführt wurden 20 Akupunktursitzungen bzw. Scheinakupunktursitzungen (je 30 Minuten) zusätzlich zu SoC innerhalb von 8 Wochen.

Eingeschlossen wurden 150 Patienten ohne Vorerfahrung mit Akupunktur in China. Die Struktur der Patienten entspricht einer typischen Migränekohorte (36,5 Jahre alt, 82 % Frauen). Es erfolgte eine Baseline-Erhebung (Tagebuch, dabei wird nicht spezifiziert ob auf Papier oder elektronisch) über 4 Wochen. Danach folgen 8 Wochen Therapie und 12 Wochen Follow-up. Behandelt wurde an 10 obligatorischen Akupunkturpunkten, erlaubt waren zusätzliche Punkte. Es scheint so gewesen zu sein, dass die Anzahl der Akupunkturpunkte in der Scheinbehandlungsgruppe niedriger war. Akupunktur war SoC überlegen. Akupunktur war in einigen Punkten der Scheinakupunktur überlegen, Scheinakupunktur war in einigen Punkten (Migräneattacken aber nicht Migränetage) ebenfalls SoC überlegen. Dabei waren die primären Endpunkte der Rückgang der Migränetage und der

Migräneattacken in je 4 Wochen Intervallen verglichen mit einer 4-wöchigen Baseline. Die Tage mit Migräne lagen zur Baseline bei 5,8 (Akupunktur), 6,3 (Scheinakupunktur) und 5,8 Tagen in 4 Wochen. Es kam zu einem Rückgang um -3,9 Tage (Akupunktur), -2,2 Tage (Scheinakupunktur) und -1,4 Tage (SoC) in den Wochen 17–20, was für die Akupunktur, aber nicht für die Scheinakupunktur signifikant gegenüber SoC ist. Eine mindestens 50 %ige Reduktion wird für 82,5 % im Akupunkturarm, für 45,8 % im Scheinakupunkturarm und 17,9 % im SoC-Arm angegeben.

#### Kommentar

Akupunktur ist eine häufig nachgefragte und häufig angebotene Behandlung bei Migräne. Die Untersuchung wurde mit mäßig stark betroffenen Patienten durchgeführt, die Migränelast war mit 5,8 Tagen im Monat nicht sonderlich hoch. Aufgrund der Ergebnisse randomisierter Studien [1], die keine Überlegenheit der Akupunktur gegenüber der Scheinakupunktur zeigen konnten, ist die Akupunktur zur Therapie der Migräne bislang keine Regelleistung der gesetzlichen Krankenkassen. In dieser Studie [1] war die Scheinakupunktur eine „echte Akupunktur“ an typischerweise in der chinesischen Medizin nicht eingesetzten Punkten. In der hier publizierten Studie wird ein Verfahren angewendet, in der „stumpfe Nadeln“ ein Akupunkturgefühl erzeugen sollen, die Haut aber nicht penetrieren. Dies ist ein innovativer Ansatz und nach Aussage der Autoren, gelang dieser Teil der Verblindung. Positiv hervorzuheben ist die zentrale Schulung aller Akupunkteure in der Studie. Methodisch fragwürdig ist aber, dass wohl im Akupunkturarm mehr Punkte behandelt wurden, als im Scheinbehandlungsarm, es ist ein Defizit des Reviewprozesses, dass dies aus dem Manuskript nicht eindeutig erkennbar ist. Ebenso problematisch ist, dass nicht

klar erkennbar ist, was die SoC tatsächlich beinhaltete.

Setzt man den Behandlungsansatz in den Alltag um, entsprechen 20 Behandlungen in 8 Wochen einer sehr hohen Therapiedichte, das wirft die Frage nach der Praktikabilität und den Kosten im klinischen Alltag auf. Dass die zusätzliche Akupunktur in den Endpunkten der Standardbehandlung überlegen ist, erstaunt nicht, jede Intervention bewirkt bei Migräne „irgendetwas“. Letztlich liefert die Publikation Argumente für die Wirksamkeit von Akupunktur, Scheinakupunktur war aber auch in dieser Studie dem SoC in einem Teil der Endpunkte überlegen, einen Paradigmenwechsel kann die Studie für mich deshalb nicht einleiten, dafür ist die Fallzahl auch zu klein. Die Rate der 50 %-Responder hinsichtlich der Reduktion der Migränetage erscheint so spektakulär hoch, dass sie für mich die ganze Studie etwas fragwürdig erscheinen lässt, diese liegt über allen publizierten Studien zur Migräne, inklusive der Akupunkturstudien. Darüber hinaus wäre eine Studie in unserem europäischen Setting notwendig, um unsere Grundannahmen zur Akupunktur bei Migräne maßgeblich zu beeinflussen.

Charly Gaul, Königstein

#### Literatur

- [1] Diener HC, Kronfeld K, Boewing G et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol* 2006; 5 (4): 310–6
- [2] Linde K, Allais G, Brinkhaus B et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (6): CD001218

# Phase-III-Studie zu Galcanezumab als Prophylaxe für chronischen Clusterkopfschmerz negativ

\*\*\*\* Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia* 2020. doi: 10.1177/0333102420905321

Galcanezumab 300 mg verfehlt sämtliche Endpunkte in einer Phase-III-Studie zur prophylaktischen Anwendung bei chronischem Clusterkopfschmerz.

## Hintergrund

Chronischer Clusterkopfschmerz wird durch fehlende oder sehr kurze kopfschmerzfremde Intervalle (<3 Monate) über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr von episodischem Clusterkopfschmerz unterschieden. Etwa 20 % der Patienten zeigen eine solche chronische Verlaufsform. Ähnlich wie bei der Migräne gibt es auch bei Clusterkopfschmerz Hinweise auf eine pathomechanistische Relevanz des Neuropeptids Calcitonin gene-related peptide (CGRP). Einerseits konnte gezeigt werden, dass es während der Clusterkopfschmerzattacke zu einem signifikanten Anstieg von CGRP im Serum kommt, der nach erfolgreicher Behandlung wieder rückläufig ist [1]. Andererseits kann durch Infusion von CGRP bei Clusterpatienten eine typische Kopfschmerzattacke ausgelöst werden [2]. Aufgrund dieser Beobachtungen lag nach dem jüngsten Erfolg der CGRP-Antikörper in der Behandlung von Migränapatienten die Hoffnung auf einer Zulassungserweiterung für Clusterkopfschmerz. Der CGRP-Antikörper Galcanezumab konnte zwar in einer Phase-III-Studie einen Effekt auf die Kopfschmerzfrequenz bei episodischem Clusterkopfschmerz zeigen [3], aus Sicht der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bot die Studie jedoch keine ausreichende Grundlage, um eine Zulassungserweiterung des Medikaments für episodischen Clusterkopfschmerz zu bewilligen [4]. Die hier berichtete Phase-III-Studie untersuchte den therapeutischen Effekt von Galcanezumab bei chronischem Clusterkopfschmerz.

## Zusammenfassung

In einer multizentrischen Doppelblindstudie wurden 237 Patienten mit chronischem

Clusterkopfschmerz in 2 Gruppen randomisiert (Placebo = 120, Galcanezumab = 117). Nach einer prospektiven Baseline-Phase von 14–17 Tagen wurden die Patienten über einen Zeitraum von 12 Wochen placebokontrolliert mit Galcanezumab 300 mg in monatlichen s.c.-Injektionen behandelt. Die Patienten im Alter von 18–65 Jahren mussten die Kriterien der ICHD-3 beta für chronischen Clusterkopfschmerz erfüllen. Vor Therapiebeginn wurden mindestens 8 Attacken innerhalb der 2-wöchigen Baseline-Phase vorausgesetzt. Die meisten Patienten (83,1 %) hatten während der Baseline täglich  $\leq 4$  Attacken (durchschnittlich  $18,8 \pm 10,2$  pro Woche). Das Studiendesign erlaubte die Fortführung einer stabilen prophylaktischen Medikation ebenso wie die Einnahme einer Akutmedikation (z. B. Sauerstoff, Triptane). 63,3 % der Patienten nahm mindestens ein Prophylaktikum (meist Verapamil) ein.

Primärer Endpunkt war die durchschnittliche Änderung der Attackenfrequenz zwischen Baseline und der gesamten Therapiephase (Woche 1–12). Als sekundäre Endpunkte wurden der Anteil der Patienten mit einer Attackenreduktion um mindestens 50 % über den gesamten Behandlungszeitraum, ein anhaltender Rückgang der Attackenfrequenz ab Behandlungswoche 3 sowie ein relativer Rückgang der Frequenz um 30–50 % zwischen je 2-wöchigen Intervallen in der Therapiephase ausgewertet. Auch eine subjektive Verbesserung der Beschwerden wurde als sekundärer Endpunkt berücksichtigt.

Letztlich konnte keiner der genannten Endpunkte erreicht werden. Die mittlere Reduktion der Attackenfrequenz unter 12-wöchiger Therapie betrug für Galcanezumab  $-5,4$ , für Placebo  $-4,6$  Attacken pro Woche ( $p = 0,334$ ). Ein signifikanter Unterschied ergab sich lediglich in der Reduktion der Attackenfrequenz innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen ( $-1,8$  vs.  $-4,0$  Attacken/Woche). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass der Behandlungseffekt in Europa signifikant von dem in Nordamerika abwich. Die Einnahme einer zusätzlichen prophylaktischen Dauermedikation beeinflusste das Therapieansprechen nicht statistisch sig-

nifikant. Bezüglich der Anwendungssicherheit wurden in der Verumgruppe neben vermehrten Hautreaktionen an der Einstichstelle keine signifikanten Unterschiede zu Placebo berichtet.

## Kommentar

Die vorliegende Studie ist die erste große Therapiestudie für chronischen Clusterkopfschmerz. Gleichzeitig wurde erstmalig die Anwendung von CGRP-Antikörpern für diese Indikation untersucht. Die hohe Erwartungshaltung von Kopfschmerztherapeuten und Patienten erfuhr mit dem negativen Ergebnis dieser Studie eine weitere Enttäuschung. Ende Februar 2020 wurde bereits die Zulassungserweiterung von Galcanezumab für episodischen Clusterkopfschmerz von der EMA abgelehnt [4]. Studienansätze zu Fremanezumab bei Clusterkopfschmerz mussten in der Vergangenheit wegen Verfehlung der Endpunkte abgebrochen werden. Die Aussicht auf eine zukünftige Behandlung des Clusterkopfschmerzes mit CGRP-Antikörpern in Europa scheint somit vorerst in weite Ferne gerückt.

Dennoch gibt es gute Gründe dafür, dass CGRP-gerichtete Behandlungsansätze bei Clusterkopfschmerz weiterverfolgt werden sollten. Auch mögliche pathomechanistische Unterschiede von episodischem und chronischem Clusterkopfschmerz, z. B. aufgrund einer unterschiedlich starken Rolle von CGRP, müssen vermehrt diskutiert werden. Die Studie zu Galcanezumab und episodischem Clusterkopfschmerz kam formal zu einem positiven Ergebnis [3] und in der vorgestellten Studie ließ sich zumindest innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen ein signifikanter Rückgang der Attacken aufzeigen. Eine grundlegende Frage ist, ob die Attackenfrequenz als vorrangiges Maß für das Therapieansprechen geeignet ist oder ob andere Parameter wie Lebensqualität, Schmerzintensität oder Begleitsymptome verstärkt berücksichtigt werden müssen. Die Anzahl der im Vorfeld fehlgeschlagenen Therapien zur Einschätzung der Therapieresistenz der Patienten wurde ebenfalls nicht berichtet. Allerdings wird auf starke regionale Unterschiede der Patienten in Europa und Nordamerika hingewiesen. Gege-

benenfalls wäre hier im Voraus eine noch strengere Charakterisierung und Selektion der Patientenkohorte notwendig. Zuletzt bleibt die Frage offen, ob die Dosierung von Galcanezumab 300 mg/Monat ausreichend ist, um eine Wirkung bei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz zu erzielen. Die Erfahrung zeigt, dass Clusterpatienten auch von anderen Medikamenten wie z. B. Verapamil oft erst in hohen Dosierungen profitieren. Die Hoffnung auf alternative Prophylaktika für chronischen Clusterkopfschmerz sollte an dieser Stelle noch nicht aufgegeben werden.

Victoria Schubert, Tübingen

## Literatur

- [1] Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994; 117 (Pt 3): 427–34
- [2] Vollesen ALH, Snoer A, Beske RP et al. Effect of Infusion of Calcitonin Gene-Related Peptide on Cluster Headache Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018; 75 (10): 1187–1197
- [3] Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med* 2019; 381 (2): 132–141
- [4] [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/emgality](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/emgality)

## 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, Marchioninstr. 15, 81377 München, Tel. 089/440073907, [ruth.ruscheweyh@med.uni-muenchen.de](mailto: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.