

Neuro-Update 2022

Neues zur Schmerz- und Migränetherapie

Mit der Einführung der ICD-11 haben sich bei der Definition und der Charakterisierung des chronischen Schmerzes Neuerungen ergeben. Und in der Prophylaxe der Migräne sind CGRP-Antikörper als neue Substanzklasse auf dem Vormarsch. Ob sie im Vergleich zu den klassischen Prophylaktika tatsächlich besser wirken, hat nun eine Vergleichsstudie gezeigt. Die Resultate ordnete Prof. Christian Maihöfner, Chefarzt der Neurologie am Klinikum Fürth (D), am virtuellen NeuroUpdate ein.

Ein chronischer Schmerz muss gemäss der neuen ICD-11 mindestens 3 Monate bestehen. Bei der Charakterisierung wurde der Schmerz bis vor Kurzem entweder als nozizeptiv oder als neuropathisch beschrieben. Mit der neu in die ICD-11 aufgenommene Schmerzentität «noziplastischer Schmerz» kann nun eine wichtige Lücke geschlossen werden. Die neue Entität beschreibt Schmerzen neuropathischer Art wie Hyperalgesie (überschiessender Schmerzreiz) oder Allodynie (schmerzhafte Berührung), bei denen allerdings keine zugrunde liegenden Nervenläsionen festgestellt werden können. Beispiele dafür sind das Fibromyalgiesyndrom, unspezifische Rückenschmerzen, das Reizdarmsyndrom oder chronische Blasen- oder Beckenschmerzsyndrome bei Männern und Frauen (1). Von noziplastischen Schmerzen kann laut Maihöfner ausgegangen werden, wenn nach Ausschluss von nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen dennoch eine nicht erklärbare «zentrale Sensibilisierung» vorliegt und Komorbiditäten wie Fatigue, Schlafstörungen, kognitive Probleme, Photo- oder Phonophobie oder auch affektive Erkrankungen vorhanden sind. Die Therapie sollte daher multimodal ausgestaltet sein und aus pharmakologischen Methoden sowie aus nicht medikamentösen Verfahren wie der kognitiven Verhaltenstherapie bestehen.

Neuropathische Schmerzen

Neuropathischen Schmerzen dagegen liegt eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems zugrunde. Davon sind etwa 5 bis 10 Prozent der Bevölkerung betroffen, bei Personen > 60 Jahre steigt der Anteil auf 15 bis 20 Prozent. Bei autoimmunentzündlichen Erkrankungen wie Multiple Sklerose oder Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) sollte ebenfalls an neuropathische Schmerzen gedacht werden, sie werden laut Maihöfner bei diesen Patienten häufig übersehen. 1. Wahl für die pharmakologische Behandlung sind gemäss S2k-Leitlinie Antidepressiva (Amitriptylin, Nortriptylin, Desipramin und Duloxetin) und Antikonvulsiva (Pregabalin, Gabapentin). Als 2. Wahl können neu topische Präparate wie Capsaicin- oder Lidocainpflaster eingesetzt werden. Sind diese Interventionen nicht ausreichend wirksam, kommen in der 3. Wahl Opiode zum Einsatz (2).

Migräneprophylaxe mit CGRP-Antikörper

Die Optionen für die Intervallprophylaxe bei der episodischen und der chronischen Migräne sind mit der Einführung der CGRP-Antikörper vielfältiger geworden. Ob die CGRP-Antikörper aber tatsächlich besser wirken als die klassischen Medikamente Topiramat, Propranolol und Onabotulinumtoxin A, wurde kürzlich anhand von publizierten Daten aus 20 randomisierten klinischen Studien analysiert. Dabei zeigte sich, dass mit Ausnahme von Topiramat (200 mg/Tag) die Wahrscheinlichkeit für einen Nutzen bei allen untersuchten Substanzen höher war als für einen Schaden, die höchste Wahrscheinlichkeit hatten die CGRP-Antikörper, jene von Topiramat, Onabotulinumtoxin A und Propranolol war deutlich geringer (3). Das bedeute, dass CGRP-Antikörper einerseits besser verträglich und andererseits in der Migräneprophylaxe deutlich besser wirksam seien, so Maihöfner.

Die Vergleichsstudie HERMES bestätigt das Ergebnis der genannten Metaanalyse. In dieser prospektiven Untersuchung erhielten 777 Patienten während 24 Wochen entweder Erenumab (70 oder 140 mg/Monat s. c.) oder Topiramat (50–100 mg/Tag p. o.). Die Abbruchrate als primärer Endpunkt betrug unter Erenumab 10,6 Prozent, unter Topiramat 38,9 Prozent. Eine 50-prozentige Reduktion der monatlichen Kopfschmerzen als sekundärer Endpunkt erreichten 55,4 Prozent der Teilnehmenden unter Erenumab, unter Topiramat waren es lediglich 31,2 Prozent (4). Eine Post-hoc-Analyse zeigte zudem eine Reduktion der Schmerzintensität zusätzlich zur Reduktion der Migränehäufigkeit (5).

Fremanezumab hat ebenfalls positive Wirkungen auf die Kopfschmerzintensität und -dauer, es erhöht die Lebensqualität und wirkt in einer Untergruppe von Patienten mit Depression (6). Fremanezumab wird entweder 1-mal monatlich oder 1-mal vierteljährlich appliziert.

Eptinezumab werde im Gegensatz zu den anderen CGRP-Antikörpern intravenös verabreicht, was den Vorteil habe, dass es bereits innerhalb von 1 Tag aktiv wirke, so Maihöfner. In einer Proof-of-Concept-Studie wurde auch der Nutzen einer Verabreichung während eines akuten Migräneanfalls untersucht: 2 Stunden nach Infusion waren doppelt so viele Patienten kopfschmerzfrei wie unter Placebo, und das am meisten störende Symptom war bei mehr Patienten ver-

schwunden als unter Plazebo (55,5 vs. 35,8%). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant. Der CGRP-Antikörper war mit einer vergleichbaren Nebenwirkungsrate (10,9 vs. 10,3%) gut verträglich (7).

Praktische Aspekte

Wenn ein CGRP-Antikörper nicht wirkt, scheint laut Maihöfner ein Wechsel zu einem anderen CGRP-Antikörper sinnvoll zu sein. In einer Real-World-Analyse zeigte sich, dass ein Wechsel bei einem Drittel der Patienten zu einer Reduktion der Kopfschmerztage um mindestens 30 Prozent geführt hat (8). Spreche ein Patient dagegen auf einen CGRP-Antikörper an, könne er nach der Reevaluationspause entsprechend den Limitationen mit demselben Präparat weiterfahren, so Maihöfner.

Bei Absetzen des CGRP-Antikörpers steigen die Migränetage gemäss einer Studie von den erreichten 8,2 Tagen bereits nach 5 bis 8 Wochen auf 10,6 Tage und in den Wochen 13 bis 16 auf 12,5 Tage signifikant an (9). Deshalb sollte das Absetzen mit dem Patienten sorgfältig diskutiert und bei akutem Anstieg gegebenenfalls sofort medikamentös interveniert werden. Eine genaue Dokumentation im Kopfschmerzkalendar ist als Entscheidungsgrundlage für eine Therapie mit CGRP-Antikörpern essenziell, ebenso wie für deren Fortsetzung nach Reevaluationspausen. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Schmerz/Kopfschmerz», NeuroUpdate 2022, 18. März 2022, virtuell

Referenzen:

1. Fitzcharles MA et al.: Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021;397(10289):2098-2110.
2. Schlereth T et al.: Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, www.awmf.org/leitlinien. Letzter Abruf 23.3.22.
3. Drellia K et al.: Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis. *Cephalalgia*. 2021 Jun;41(7):851-864.
4. Reuter U et al.: Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*. 2021 Nov 7:3331024211053571. doi: 10.1177/03331024211053571.
5. Lipton RB et al.: Reduction in migraine pain intensity in patients treated with erenumab: A post hoc analysis of two pivotal randomized studies. *Cephalalgia*. 2021 Dec;41(14):1458-1466.
6. Spierings ELH et al.: Improvements in quality of life and work productivity with up to 6 months of fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine-preventive medications in the phase 3b FOCUS study. *Headache*. 2021 Oct;61(9):1376-1386.
7. Winner PK et al.: Effects of intravenous eptinezumab vs placebo on headache pain and most bothersome symptom when initiated during a migraine attack: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(23):2348-2356.
8. Overeem LH et al.: Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: a multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2021 Oct 13:3331024211048765. doi: 10.1177/03331024211048765.
9. Raffaelli B et al.: Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia*. 2021 Sep 27:3331024211046617. doi: 10.1177/03331024211046617.