

Calcitonin-Gen-Related-Peptide-Signalweg bei Clusterkopfschmerzen

Fallbeispiel mit kurzer Zusammenfassung der aktuellen Studienlage

Clusterkopfschmerzen gehören als primäre Kopfschmerzen zu den sogenannten trigemino-autonomen Kopfschmerzerkrankungen (TAK). Neben streng einseitigen Kopfschmerzattacken von starker bis sehr starker Intensität und jeweils 15 bis 180 Minuten Dauer kommt es zu ipsilateraler autonomer Begleitsymptomatik und/oder zu körperlicher Unruhe bzw. Bewegungsdrang. Typischerweise ist der Leidensdruck der Patienten während der Clusterepisoden sehr hoch und kann selten bis zum Suizid führen. Das Neuropeptid Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) spielt in der noch unvollständig geklärten Pathophysiologie sowohl von Clusterkopfschmerzen als auch der Migräne eine wichtige Rolle. Während sich die neuen monoklonalen Antikörper gegen CGRP bzw. dessen Rezeptor in der Migräneprophylaxe als hoch wirksame Therapie etabliert haben, ist die Datenlage zur Wirksamkeit der CGRP-Antagonisten bei Clusterkopfschmerzen, trotz pathophysiologischer Gemeinsamkeiten, weniger klar, und keiner der verfügbaren monoklonalen Antikörper ist bei Clusterkopfschmerzen in Europa derzeit zugelassen. Anhand eines Fallbeispiels und der aktuellen Studienlage diskutieren wir einen etwaigen Stellenwert der CGRP-Antikörper in der Off-label-Prävention episodischer Clusterkopfschmerzen.



Foto: zVg

Katarina Alexandra Ebner

von Katarina Alexandra Ebner², Bettina Fischer-Barnicol¹, Athina Papadopoulou^{1,2}



Foto: zVg

Bettina Fischer-Barnicol

Ein 27-jähriger Patient stellte sich vor zirka einem Jahr (März 2021) auf unserer Notfallstation vor. Er zeigte sich agitiert und klagte über stärkste rechtsseitige, periorbitale Kopfschmerzen (Intensität 10 von 10 auf einer numerischen Beurteilungsskala) mit ipsilateral tränendem, gerötetem Auge und Rhinorrhö. Der Patient hatte bereits vor 4 Jahren (Juli 2018) eine erste Phase mit rezidivierenden Zephalgien des gleichen Phänotyps erlitten. Damals hatte sich die initiale Attackenfrequenz von 2- bis 3-mal täglich, mit jeweils unterschiedlicher Dauer (20 bis 120 Minuten), mit gutem Ansprechen auf Akutmedikation (Imigran® nasal und Sauerstoff) unter Kortison im Laufe eines Monats rückläufig gezeigt. Der Patient hatte einen Folgetermin zur Etablierung einer Prophylaxe nicht wahrgenommen, und es war in der Zwischenzeit zu keinen weiteren Phasen mit Clusterkopfschmerzattacken gekommen.

Während der zweiten Phase mit Clusterkopfschmerzattacken (März 2021), die etwa 5 Wochen dauerte,

wünschte der Patient weiterhin keine Prophylaxe, sondern nur eine Akutmedikation. 3 Monate später (Juli 2021) erlitt er jedoch ein Rezidiv, sodass eine prophylaktische Therapie mit Verapamil begonnen wurde. Nach Abklingen dieser Episode (nach ca. 5 Wochen) wurde die Prophylaxe in reduzierter Dosierung mit Verapamil 240 mg/Tag fortgeführt. Im Dezember 2021 kam es unter dieser Dosierung zu einer High-risk-Synkope mit Troponinämie. Der Patient beschrieb ein thorakales Druckgefühl und Unwohlsein, bevor er synkopierte. Eine anschließende kardiale Abklärung fiel vollkommen unauffällig aus. Bei darauffolgenden, wiederholten präsynkopalen Ereignissen wurde jedoch entschieden, Verapamil abzusetzen und eine Off-label-Prophylaxe mit Galcanezumab 120 mg s.c. (1-mal/Monat) zu etablieren. Zum Zeitpunkt dieses Therapiebeginns befand sich der Patient in Remission.

Unter Galcanezumab traten keine Nebenwirkungen auf, und bis heute (Ende Juni 2022), knapp 6 Monate nach Beginn dieser Therapie mit bereits 5 erfolgten Injektionen, ist es zu keinen weiteren Attacken gekommen. Vor rund 3 Monaten berichtete der Patient von einem holozephalen anhaltenden Druckgefühl (numerische Ratingskala 4/10) über mehrere Wochen, was er jeweils als «Verbote einer Phase mit Clusterkopfschmerzen» kenne. Dieses Gefühl nehme jedoch allmählich wieder ab, während die befürchtete Clusterepisode bis dato



Foto: zVg

Athina Papadopoulou

¹ Department of Neurology, University Hospital Basel and University of Basel, Basel

² Translational Imaging in Neurology (ThINK) Basel, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, University Hospital Basel and University of Basel, Basel

Tabelle:

Übersicht der Studien zu den monoklonalen Anti-CGRP-Antikörpern bei Clusterkopfschmerzen

Episodische Clusterkopfschmerzen

CGRP-Inhibitor	Galcanezumab (Emgality®)	Fremanezumab (Ajovy®)	Eptinezumab (Vyepti®)	Erenumab (Aimovig®)
Name der Studie	Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache (16)	A study to evaluate the efficacy and safety of TEV-48125 (fremanezumab) for the prevention of episodic cluster headache (ECH) (18)	Eptinezumab in participants with episodic cluster headache (ALLEVIATE) (20)	bisher keine Studie
ClinicalTrials.gov Identifier	NCT02397473	NCT02945046	NCT04688775	–
Studiendesign	Phase III, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert	Phase III, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert	Phase III, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert, mit Cross-over-Design	–
Anzahl der Patienten (Plazebo : Verum)	(57 : 49)	(59 : 55 : 55)	laufende Rekrutierung (304 Studienteilnehmer geplant)	–
Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer	Plazebo Verum	Plazebo Verum LD Verum HD	ausstehend	–
Alter (Jahre, SD):	45 (± 11) 47 (± 11)	43,1 (± 10,39) 45,4 (± 11,23) 43,5 (± 11,48)		
Männlich:	82% 84%	72,9% 69,1% 69,1%		
durchschnittliche wöchentliche Attackenfrequenz während Baseline:	17,3 (± 10) 17,8 (± 10,1)	14,8 (± 10,5) 15,9 (± 9 18) 14,5 (± 7,55)		
Randomisierung	1 : 1 Plazebo s.c. oder Galcanezumab s.c. (300 mg, Woche 0 und 4)	1 : 1: 1 Plazebo oder Verum LD (Woche 0: 675 mg; Woche 4: Plazebo; Woche 8: Plazebo) oder Verum HD (Woche 0: 900 mg; Woche 4: 225 mg; Woche 8: 225 mg)	1 : 1 experimentelle Sequenz 1 (Verum, dann Plazebo) oder Sequenz 2 (Plazebo, dann Verum); Cross-over-Design	–
Primärer Endpunkt	durchschnittliche Reduktion der wöchentlichen Attackenfrequenz (Wochen 1–3 vs. Baseline)	Durchschnittliche Reduktion der wöchentlichen Attackenfrequenz (Wochen 1–4 vs. Baseline)	Durchschnittliche Reduktion der wöchentlichen Attackenfrequenz (Wochen 1–2 vs. Baseline)	–
Hauptergebnis	signifikante Reduktion der wöchentlichen Attacken (Durchschnitt der Wochen 1–3 im Vergleich zu Baseline) –8,7 (± 1,4) Verum vs. –5,2 (± 1,3) Plazebo (p = 0,04)	abgebrochen nach negativen Futility-Analysen (150 interim Studienteilnehmer): –5,7 (± 1) Plazebo vs. –5,8 (± 1,02) Verum LD (p = 0,909) vs. –7,6 (± 1,01) Verum HD (p = 0,135)	ausstehend (laufende Studie)	–
Relevante Resultate sekundärer Endpunkte	signifikanter Unterschied des prozentualen Anteils an Patienten mit > 50%iger Attackenreduktion zum Zeitpunkt Woche 3 (71% Verum vs. 53% Plazebo, p = 0,046)	Reduktion wöchentlicher Attacken (Wochen 1–3): –5,8 Plazebo vs. –8,5 Verum HD (p = 0,093) Reduktion in Akutmedikation (BL-Woche 12) bei Verum HD vs. Plazebo (p < 0,05, Post-hoc-Analyse, nicht korrigiert für multiple Vergleiche)	ausstehend (laufende Studie)	–
Zulassung als Prophylaxe für episodischen Clusterkopfschmerz (Stand 06/2022)	zugelassen durch FDA, jedoch nicht durch EMA	keine	keine	keine

Abkürzungen: RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung (standard deviation); LD: low dose; HD: high dose

ausgeblieben sei. Als positiven Nebeneffekt berichtete der Patient, dass sich auch seine Migräne deutlich verbessert habe, an der er seit seiner Kindheit leide (vorher 1 bis 3 Migränetage/Monat). Seit der Etablierung der Galcanezumab-Therapie sei es zu keinen Migräneattacken mehr gekommen.

Zusammenfassend zeigte sich bei einem Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz, der im letzten Jahr 2 Episoden (März und Juli 2021) von jeweils 5 Wochen Dauer im Abstand von 3 Monaten erlitten hatte, ein stabiler Verlauf seit Beginn der Galcanezumab-Therapie vor 6 Monaten, ohne erneutes Auftreten einer

Clusterepisode bis dato (Ende Juni 2022). Die längerfristige Wirksamkeit dieser Therapie bleibt abzuwarten.

CGRP-Antikörper bei Clusterkopfschmerzen Hintergrund

Als häufigste der trigemino-autonomen Kopfschmerz-erkrankungen (TAK) sind Clusterkopfschmerzen mit einer Prävalenz von zirka 0,1% in der Allgemeinbevölkerung relativ selten. Nebst streng einseitigen, stärksten Kopfschmerzen kommt es zu einer ipsilateralen trigemino-autonomen Begleitsymptomatik, vor allem

Tabelle (Fortsetzung):

Chronische Clusterkopfschmerzen

CGRP-Inhibitor	Galcanezumab (Emgality®)	Fremanezumab (Ajovy®)	Eptinezumab (Vyepti®)	Erenumab (Aimovig®)
Name der Studie	Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache (17)	A study comparing the efficacy and safety of fremanezumab (TEV-48125) for the prevention of chronic cluster headache (19)	Interventional, open-label, fixed-dose multiple administration study to evaluate long-term treatment with eptinezumab in patients with chronic cluster headache (CHRONICLE) (21)	Efficacy of erenumab in chronic cluster headache (CHERUB01) (22)
ClinicalTrials.gov Identifier	NCT02438826	NCT02964338	NCT05064397	NCT04970355
Studiendesign	Phase III, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert	Phase III, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert	Phase-III-Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe	Phase II, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert
Anzahl der Patienten (Plazebo : Verum)	(120 : 117)	(84 : 88 : 87)	laufende Rekrutierung (125 Studienteilnehmer geplant)	laufende Rekrutierung (118 Studienteilnehmer geplant)
Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer	Plazebo Verum	Plazebo Verum LD Verum HD	ausstehend	ausstehend
Alter (Jahre, SD):	44,4 (± 10,8) 45,6 (± 11)	46,3 (± 11,3) 45,3 (± 11,4) 43,8 (± 12,92)		
Männlich:	71,7% 73,5%	58,3% 59,1% 58,6%		
durchschnittliche wöchentliche Attackenfrequenz während Baseline:	18,5 (± 1) 19,2 (± 9,8)	38 (± 33,88) 33,9 (± 27,37) 44 (± 43,78)		
Verapamil:	52,5% 47%			
Randomisierung	1:1 Plazebo s.c. oder Galcanezumab s.c. (300 mg/Monat für 3 Monate)	1 : 1 : 1 Plazebo oder Verum LD (Woche 0: 675 mg; Woche 4: 225 mg; Woche 8: 225 mg) oder Verum HD (Woche 0: 900 mg; Woche 4: 225 mg; Woche 8: 225 mg)	keine Randomisierung, alle Teilnehmenden bekommen Eptinezumab 100 mg i.v. (Wochen 0, 12, 24 und 36)	1 : 1 Plazebo s.c. oder Verum (280 mg s.c. Loadingdosis Woche 0, dann 140 mg s.c. Woche 4)
Primärer Endpunkt	durchschnittliche Reduktion der wöchentlichen Attackenfrequenz (Wochen 1–12 vs. Baseline)	durchschnittliche Reduktion der monatlichen Attackenfrequenz (Wochen 1–12 vs. Baseline)	Anzahl Teilnehmenden mit unerwünschten Wirkungen	durchschnittliche Reduktion der wöchentlichen Attackenfrequenz (Wochen 5–6 vs. Baseline)
Hauptergebnis	keine signifikante Reduktion vs. Plazebo –4,59 (± 0,79) Plazebo vs. –5,38 (± 0,81) Verum (p = 0,334)	abgebrochen nach negativen Futility-Analysen: (254 interim Studienteilnehmer): –12,2 (± 2,32) Plazebo vs. –8,7 (± 2,26) Verum LD (p = 0,274) vs. –15,5 (± 2,24) Verum HD (p = 0,305)	ausstehend	ausstehend
Relevante Resultate sekundärer Endpunkte	kein Unterschied des prozentualen Anteils an Patienten mit > 50%iger Reduktion der wöchentlichen Attacken Wochen 1–12 (27,1% Plazebo vs. 32,6% Verum, p = 0,170)	kein Unterschied des prozentualen Anteils an Patienten mit > 50%iger Reduktion der monatlichen Attacken von Baseline bis Woche 12 (40% Plazebo vs. 40% Verum LD vs. 45% Verum HD)	ausstehend (Konversion von chronischem zu episodischem Clusterkopfschmerz)	ausstehend (prozentualer Anteil der Patienten mit > 50%iger Attackenreduktion während Wochen 5–6 vs. Baseline)

Abkürzungen: RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung (standard deviation); LD: low dose; HD: high dose

im V1-Bereich. Darüber hinaus sind körperliche Unruhe mit Bewegungsdrang sowie Agitation charakteristisch (1). Namensgebend für die Clusterkopfschmerzen ist der Fakt, dass die einzelnen Attacken jeweils über einen Zeitraum von wenigen Wochen bis mehrere Monate gehäuft auftreten (aktive Phase), gefolgt von Monaten der Beschwerdefreiheit (Remission). Hält die Remission mindestens 3 Monate an, spricht man von episodischem Clusterkopfschmerz (80–90% [2]). Ist die Phase der Remission kürzer als 3 Monate und treten die Attacken über mindestens 1 Jahr auf, handelt es sich um eine chronische Verlaufsform (1). In der noch nicht vollständig geklärten Pathophysiologie der Clusterkopfschmerzen spielen verschiedene

Schmerzmediatoren eine Rolle, unter anderem das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) (3, 4). Das Molekül wird durch Aktivierung des trigemino-autonomen Reflexes im Rahmen einer Cluster-, aber auch einer Migräneattacke von den Neuronen des trigemino-vaskulären Systems ausgeschüttet. Während einer aktiven Clusterphase kann CGRP in der Tränenflüssigkeit in erhöhten Konzentrationen gemessen werden (5). Durch die intravenöse Gabe des potenten Vasodilators CGRP kann eine Clusterattacke während einer aktiven Phase, nicht jedoch während einer inaktiven Krankheitsphase, ausgelöst werden (6). In der medikamentösen Migräneprophylaxe hat mit der Zulassung der neuen monoklonalen Antikörper gegen

den CGRP-Signalweg eine Ära hoch effektiver Behandlungsmöglichkeiten begonnen. Die monoklonalen Antikörper binden entweder an das CGRP-Molekül selbst (Galcanzumab [7, 8], Fremanzumab [9, 10], Eptinezumab [11, 12]) oder an den CGRP-Rezeptor (Erenumab [13–15]) und stellen somit eine Therapieform dar, die gezielt in den Pathomechanismus der Migräne und vermutlich auch der Clusterkopfschmerzen eingreifen könnte.

Die derzeitige Studienlage zu CGRP-Antikörper als Clusterprophylaxe ist in der *Tabelle* als Übersicht zusammengefasst.

Episodische Clusterkopfschmerzen

Galcanzumab ist derzeit der einzige CGRP-Antikörper, der in den USA und Kanada zur Prophylaxe episodischer Clusterkopfschmerzen zugelassen ist, in der Schweiz besteht dafür keine Zulassung. Die Zulassung in Übersee basierte auf den positiven Resultaten einer multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten Studie (RCT) mit insgesamt 106 Patienten, rekrutiert in 35 Zentren in Europa und Nordamerika (16, 23) (*Tabelle*). Die Patienten wurden initial während einer Baselinephase von 10 bis 15 Tagen beobachtet und anschliessend mit Galcanzumab 300 mg oder Plazebo behandelt (jeweils 2 Injektionen s.c. in Woche 0 und 4). Galcanzumab erreichte den primären Endpunkt und zeigte eine signifikante Reduktion der durchschnittlichen Attackenfrequenz während der Wochen 1 bis 3, im Vergleich zur Baseline (*Tabelle*) (16). Ausserdem wurde ein sekundärer Endpunkt erreicht: Der Anteil von Patienten, die eine durchschnittliche wöchentliche Attackenreduktion von mindestens 50% erreichten, war in der Galcanzumab-Gruppe signifikant höher als unter Plazebo (71 vs. 53% Plazebo, *Tabelle*).

Diese kurze Studie hat keine neuen Sicherheitsbedenken für Galcanzumab ergeben. Das Medikament war insgesamt gut verträglich, die häufigste Nebenwirkung waren Schmerzen an der Injektionsstelle, die nur in der Verumgruppe berichtet wurden (8%).

Während Galcanzumab im Anschluss an die Studie von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zur Prophylaxe episodischer Clusterkopfschmerzen zugelassen wurde, hat sich die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Februar 2020 gegen eine Zulassung ausgesprochen (24).

Fremanzumab wurde ebenfalls in einer multizentrischen RCT mit 169 Patienten mit episodischen Clusterkopfschmerzen untersucht (18). In 2 experimentellen Armen (high dose, low dose) wurden unterschiedliche Dosierungen mit Plazebo verglichen. Die Studie wurde jedoch aufgrund negativer Interim-Futility-Analysen frühzeitig abgebrochen, anhand deren das Erreichen des primären Endpunkts bzw. einer wöchentlichen Attackenreduktion (Durchschnitt der Wochen 1 bis 4 im Vergleich zur Baseline) im Fall einer Fortsetzung der Studie unwahrscheinlich erschien. In dieser Interimsanalyse wurden 169 Studienteilnehmer berücksichtigt, die Resultate sind in der *Tabelle* zusammengefasst. Beide Studienarme zeigten keine signifikante Attackenreduktion im Vergleich zu Plazebo. Auch bei verschiedenen sekundären Endpunkten wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Fremanzumab und Plazebo gefunden (18).

Für den Anti-CGRP-Antikörper *Eptinezumab* i.v. läuft aktuell bei episodischen Clusterkopfschmerzen die multizentrische RCT ALLEVIATE mit einem Cross-over-Design. Der primäre Endpunkt ist eine Reduktion der wöchentlichen Attackenfrequenz während der Wochen 1 bis 2 im Vergleich zu Baseline (20) (*Tabelle*). Bei einer geplanten Rekrutierung von 304 Patienten ist der Studienabschluss für Juli 2023 vorgesehen.

Obwohl *Erenumab* der erste monoklonale Antikörper am CGRP-Signalweg war, der für die Migränebehandlung zugelassen wurde, gab es bisher keine RCT, die mit Patienten mit episodischen Clusterkopfschmerzen durchgeführt wurde. Die meisten Fallberichte zu Erenumab als Clusterkopfschmerzprophylaxe beziehen sich auf die chronische Verlaufsform (25, 26).

Chronische Clusterkopfschmerzen

Trotz der positiven Resultate bei episodischen Clusterkopfschmerzen verfehlte *Galcanzumab* in einer randomisierten Studie zu chronischen Clusterkopfschmerzen den primären Endpunkt, der als Reduktion wöchentlicher Attacken in den Wochen 1 bis 12 im Vergleich zur Baseline definiert war (*Tabelle*) (17). In dieser Studie erhielt die Behandlungsgruppe während 12 Wochen Galcanzumab 300 mg s.c. pro Monat und die Kontrollgruppe in denselben Intervallen Plazebo s.c.. Interessanterweise zeigte Galcanzumab zu Beginn der Behandlungsphase (Wochen 1–2) einen signifikanten Unterschied vs. Plazebo in der Reduktion der wöchentlichen Attacken (–4,0 Verum vs. –1,8 Plazebo, $p = 0,006$) (17). Obwohl die Reduktion der Attackenfrequenz in der Galcanzumab-Gruppe über die gesamte Behandlungsphase anhielt, war der Unterschied zu Plazebo nicht während der gesamten Behandlungsphase signifikant (12 Wochen), da sich auch bei den mit Plazebo behandelten Patienten ein deutlich positiver Verlauf entwickelte. Die sekundären Endpunkte der Studie wie z. B. der Anteil an Patienten mit > 50% oder > 30% Attackenreduktion vs. Plazebo wurden nicht erreicht (17).

Bezüglich *Fremanzumab* wurde wie die Studie mit Patienten mit episodischen Clusterkopfschmerzen ebenso die Studie mit Patienten mit chronischen Clusterkopfschmerzen aufgrund negativer Futility-Analysen frühzeitig abgebrochen. Bei 259 Patienten zeigte sich in dieser Interimsanalyse in den Behandlungsgruppen keine signifikant unterschiedliche Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Attackenfrequenz innerhalb von 12 Wochen im Vergleich zu Plazebo (*Tabelle 1*) (19). Für *Eptinezumab* läuft derzeit die Single-group-, Open-label-Interventionsstudie CHRONICLE ohne Kontrollgruppe zur Überprüfung der Sicherheit und der Verträglichkeit dieses Antikörpers bei chronischen Clusterkopfschmerzen (*Tabelle*) (21). Die Studie sollte planmässig im Juni 2023 komplettiert werden.

Zu *Erenumab* gibt es Fallserien, die über eine Wirksamkeit bei Clusterkopfschmerzen berichten, wenn es einerseits im Kontext einer komorbiden Migräne eingesetzt wurde ($n = 5$) (25) und wenn es andererseits als Off-label-Clusterprophylaxe gegeben wurde, wenn andere Medikamente wegen Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit nicht mehr eingesetzt werden konnten ($n = 22$) (26). Ob sich die positiven Resultate aus den Fallberichten auch in einer RCT reproduzieren lassen, wird derzeit

in der Phase-II-Studie CHERUB01 mit Patienten mit chronischen Clusterkopfschmerzen untersucht (22). In der 10-wöchigen Studie erhalten die Patienten der Verumgruppe nach initialem «loadings» mit 280 mg Erenumab s.c. nach 4 Wochen eine weitere Injektion s.c. (140 mg). Als primärer Endpunkt gilt eine durchschnittliche Reduktion der Attackenfrequenz während der Wochen 5 bis 6 im Vergleich zu Baseline (Tabelle) (22). Der Studienabschluss ist für Juli 2023 terminiert.

Gepante bei Clusterkopfschmerzen?

Gepante sind orale CGRP-Antagonisten, die sowohl als Akutmedikation als auch als Prophylaxe bei Migräne getestet worden sind. Die FDA hat mit Ubrogepant (27) und Rimegepant (28) bereits 2 Präparate für die akute Attackentherapie der Migräne zugelassen, wobei in RCT zu Rimegepant (29) und Atogepant (30, 31) eine prophylaktische Wirkung bei der Migräne gezeigt werden konnte. Bei Clusterkopfschmerzen wurden Gepante bisher weder als Akuttherapie noch als Prophylaxe getestet. Diesbezüglich ist seit März 2022 eine prospektive, Open-label-Pilotstudie der Mayo Clinic auf der Website Clinicaltrials.gov registriert (NCT05264714), mit der Rekrutierung wurde jedoch noch nicht begonnen (32). Die Studie will Rimegepant (150 mg p.o. jeden 2. Tag für 1 Woche) als prophylaktische Therapie für Patienten mit episodischem oder chronischem Clusterkopfschmerz während einer aktiven Clusterepisode untersuchen. Als primärer Endpunkt ist eine Reduktion der Attackenfrequenz während einer Woche Behandlung (Tage 1–7) im Vergleich zu einer initialen Baseline-Beobachtungsphase vor Therapiebeginn definiert.

Schlussfolgerung

Es wird schon lang angenommen, dass das trigemino-vaskuläre System mit der Ausschüttung von CGRP eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie nicht nur der Migräne, sondern auch von Clusterkopfschmerzen spielt. Der Stellenwert einer etwaigen CGRP-Blockade zur Therapie von Clusterkopfschmerzen ist anhand der Studienlage allerdings weiterhin unklar. Unterschiede zwischen den Präparaten, den jeweiligen Studienpopulationen oder im Design können teilweise die widersprüchlichen Resultate erklären. Die Tatsache, dass z. B. bei episodischen Clusterkopfschmerzen nur die Galcanezumab- und nicht die Fremanezumab-Studie positiv war, könnte teilweise durch das unterschiedliche Studiendesign erklärbar sein: Bei Letzterer wurde der primäre Endpunkt in Woche 4 (und nicht 3) erfasst, sodass eine spontane Remission der Placebogruppe die Resultate negativ beeinflusst haben könnte (26). Auch in der Galcanezumab-Studie war ab einem Beobachtungszeitraum von 4 Wochen eine Annäherung hinsichtlich der Attackenreduktion zwischen der Interventions- und der Placebogruppe (23) zu sehen. Die noch laufende RCT mit Eptinezumab mit ihrem, für den primären Endpunkt, kurz gewählten Beobachtungszeitraum wird eventuell dazu beitragen, den Stellenwert einer CGRP-Blockade bei Clusterkopfschmerzen besser zu verstehen. Bei unserem hier beschriebenen klinischen Fall steht eine langfristige Beobachtung aus, der kurzfristige Verlauf unter Galcanezumab ist jedenfalls vielversprechend. Die monatlichen Migränetage konnten um 100% reduziert werden, und es ist seit Beginn der Behandlung mit

Merkpunkte:

- **CGRP-Antikörper sind hochwirksame Migräneprophylaktika, der Stellenwert bei Clusterkopfschmerzen ist jedoch unklar.**
- **Bei episodischen Clusterkopfschmerzen war Galcanezumab in einer Phase-III-Studie wirksam.**
- **Bei chronischen Clusterkopfschmerzen waren die Studien sowohl mit Galcanezumab als auch mit Fremanezumab leider negativ.**
- **Weitere Studienresultate (Eptinezumab bei episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzen, Erenumab bei chronischen) sind ausstehend.**

Galcanezumab zu keiner neuen aktiven Clusterphase gekommen (verglichen mit 2 Episoden im letzten Jahr). Allerdings ist bei episodischem Clusterkopfschmerz grundsätzlich nicht auszuschliessen, dass dies dem Spontanverlauf der Erkrankung entspricht. Bei chronischen Clusterkopfschmerzen ist die derzeitige Studienlage schlechter als bei episodischen Clusterkopfschmerzen, da sowohl die abgeschlossene Galcanezumab- (17) als auch die abgebrochene Fremanezumab-Studie (19) negativ waren. Dies könnte auf unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen bei episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzen hindeuten, aber auch ein suboptimales Studiendesign könnte eine relevante Rolle gespielt haben. Die Situation zeigt einmal mehr den noch erheblichen Forschungsbedarf bei diesem invalidisierenden Krankheitsbild.

Korrespondenzadresse:

*PD Dr. med. Athina Papadopoulou
Oberärztin Neurologische Klinik und Poliklinik
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031, Basel
E-Mail: athina.papadopoulou@usb.ch*

Referenzen:

1. Gobel H et al.: 3.1 Clusterkopfschmerz. ICHD-3. Accessed April 18, 2022. <https://ichd-3.org/de/3-trigemino-autonome-kopfschmerzerkrankungentak/3-1-clusterkopfschmerz/>. Letzter Abruf: 9.6.22.
2. May A et al.: Cluster headache. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18006. doi:10.1038/nrdp.2018.6.
3. Carmine Belin A et al.: Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and cluster headache. Brain Sci. 2020;10(1):E30. doi:10.3390/brainsci10010030.
4. Yuan H et al.: Targeting CGRP for the prevention of migraine and cluster headache: a narrative review. Headache. 2019;59 Suppl 2:20-32. doi:10.1111/head.13583.
5. Kamm K et al.: Baseline tear fluid CGRP is elevated in active cluster headache patients as long as they have not taken attack abortive medication. Cephalalgia. 2021;41(1):69-77. doi:10.1177/0333102420949858.
6. Vollesen ALH 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. doi:10.1001/jamaneurol.2018.1675.
7. Detke HC et al.: Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology. 2018;91(24):e2211-e2221. doi:10.1212/WNL.0000000000006640.
8. 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. doi:10.1001/jamaneurol.2018.1212.
9. Dodick DW et al.: Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. JAMA. 2018;319(19):1999-2008. doi:10.1001/jama.2018.4853.
10. Silberstein SD et al.: Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med. 2017;377(22):2113-2122. doi:10.1056/NEJMoa1709038.
11. Ashina M et al.: Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). Cephalalgia. 2020;40(3):241-254. doi:10.1177/0333102420905132.

12. Lipton RB et al.: Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020;94(13):e1365-e1377. doi:10.1212/WNL.00000000000009169.
13. Tepper S et al.: Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425-434. doi:10.1016/S1474-4422(17)30083-2.
14. Goadsby PJ et al.: A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2123-2132. doi:10.1056/NEJMoa1705848.
15. Dodick DW et al.: ARISE: A phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026-1037. doi:10.1177/0333102418759786.
16. Goadsby PJ et al.: Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *N Engl J Med*. 2019;381(2):132-141. doi:10.1056/NEJMoa1813440.
17. Dodick DW 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;40(9):935-948. doi:10.1177/0333102420905321.
18. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens (Intravenous/Subcutaneous and Subcutaneous) of TEV-48125 Versus Placebo for the Prevention of Episodic Cluster Headache. *clinicaltrials.gov*; 2021. Accessed April 25, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02945046>
19. ClinicalTrials.gov: A multicenter, randomized, double-Blind, double-Dummy, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 2 dose regimens (Intravenous/Subcutaneous and Subcutaneous) of TEV-48125 versus placebo for the prevention of chronic cluster headache. *clinicaltrials.gov*; 2021. Accessed April 25, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02964338>. Letzter Abruf: 9.6.22.
20. ClinicalTrials.gov: Interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled delayed-start study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab in patients with episodic cluster headache. *clinicaltrials.gov*; 2022. Accessed April 24, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04688775>. Letzter Abruf: 9.6.22.
21. ClinicalTrials.gov: Interventional, open-label, fixed-dose multiple administration study to evaluate long-term treatment with eptinezumab in patients with chronic cluster headache. *clinicaltrials.gov*; 2022. Accessed April 24, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05064397>. Letzter Abruf: 9.6.22.
22. Reuter PU: Efficacy of erenumab in chronic cluster headache: a 10 week double-blind, randomized, placebo controlled, multicentric trial. *clinicaltrials.gov*; 2021. Accessed April 25, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04970355>. Letzter Abruf: 9.6.22.
23. Chan C et al.: CGRP pathway monoclonal antibodies for cluster headache. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(8):947-953. doi:10.1080/14712598.2020.1751114.
24. European Medicines Agency: Emgality assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-h-c-04648-x-0004-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf. Accessed April 29, 2022. Letzter Abruf: 9.6.22.
25. Silvestro M et al.: Erenumab efficacy on comorbid cluster headache in patients with migraine: a real-world case series. *Headache*. 2020;60(6):1187-1195. doi:10.1111/head.13832.
26. Ruscheweyh R et al.: Effect of calcitonin gene-related peptide (-receptor) antibodies in chronic cluster headache: results from a retrospective case series support individual treatment attempts. *Cephalalgia*. 2020;40(14):1574-1584. doi:10.1177/0333102420949866.
27. FDA Ubrogепant Fachinformation: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211765s000lbl.pdf. Accessed April 29, 2022. Letzter Abruf: 9.6.22.
28. American Headache Society: Rimegepant Approved by the FDA. <https://americanheadachesociety.org/news/rimegepant-acute-migraine-treatment/>. Accessed April 29, 2022. Letzter Abruf: 9.6.22.
29. Croop R et al.: Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10268):51-60. doi:10.1016/S0140-6736(20)32544-7.
30. Ailani J et al.: Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2021;385(8):695-706. doi:10.1056/NEJMoa2035908.
31. Goadsby PJ et al.: Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):727-737. doi:10.1016/S1474-4422(20)30234-9.
32. Robertson C: Cluster headache treatment with rimegepant-open label pilot study. *clinicaltrials.gov*; 2022. Accessed April 28, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05264714>. Letzter Abruf: 9.6.22.