



Galcanezumab bei episodischem und chronischem Clusterkopfschmerz

Heiko Pohl¹ · Dagny Holle-Lee² · Sarah D. Broicher³ · Inka Schwerdtner³ · Andreas R. Gantenbein⁴ · Charly Gaul⁵

¹ Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

² Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

³ Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland

⁴ RehaClinic Bad Zurzach, Bad Zurzach, Schweiz

⁵ Kopfschmerzzentrum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Der Clusterkopfschmerz (CK) ist eine schwerwiegende Kopfschmerz-erkrankung mit heftigen unilateralen Schmerzattacken, begleitet von ipsilateralen autonomen Symptomen. Pathophysiologisch wird u. a. dem „calcitonin gene-related peptide“ (CGRP) eine wichtige Rolle beigemessen.

Fragestellung: Prophylaktische Wirksamkeit und Verträglichkeit des Anti-CGRP-Antikörpers Galcanezumab bei episodischem (eCK) und chronischem CK (cCK), Diskussion der Studienergebnisse und der Herausforderungen bei der Entwicklung von Medikamenten für die prophylaktische Behandlung des Clusterkopfschmerzes.

Material und Methoden: In zwei Phase-III-Studien wurde Galcanezumab (300 mg subkutan alle 4 Wochen) mit Placebo verglichen. Der Doppelblindphase (8 Wochen bei eCK, 12 Wochen bei cCK) ging jeweils eine Baseline-Phase voraus. Primärer Endpunkt war der Rückgang der wöchentlichen Attackenhäufigkeit.

Ergebnisse und Diskussion: In der Studie bei eCK wurden 106 Patienten randomisiert (49 Galcanezumab, 57 Placebo). In der Galcanezumabgruppe ging im Durchschnitt der ersten 3 Wochen die Häufigkeit von Kopfschmerzattacken um 52 % zurück, in der Placebogruppe um 27 % ($p=0,036$). In der Studie beim cCK wurden 237 Patienten randomisiert (117 Galcanezumab, 120 Placebo). Hier wurde der primäre Studienendpunkt verfehlt (Rückgang der mittleren wöchentlichen Attackenhäufigkeit um 5,4 mit Galcanezumab vs. 4,6 mit Placebo; $p=0,334$). In beiden Studien war Galcanezumab gut verträglich.

Schlussfolgerungen: Galcanezumab hat beim eCK eine prophylaktische Wirkung, nicht aber beim cCK. Mögliche Gründe für diese Diskrepanz werden diskutiert.

Schlüsselwörter

Episodischer Clusterkopfschmerz · Chronischer Clusterkopfschmerz · Galcanezumab · Anti-CGRP-Antikörper · Prophylaxe



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Der Clusterkopfschmerz (CK) ist eine schwerwiegende primäre Kopfschmerz-erkrankung. Durch die teilweise mehrmals täglich auftretenden, heftigen Schmerzattacken werden die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit der Betroffenen häufig erheblich eingeschränkt [27]. In Deutschland gibt es schätzungsweise 120.000 CK-Patienten [8]. Aufgrund der beschränkten The-

rapiemöglichkeiten besteht für diese Erkrankung ein Bedarf an neuen Behandlungsansätzen. Diese Arbeit setzt sich mit den Studienergebnissen und den Herausforderungen bei der Entwicklung von Medikamenten für die prophylaktische Behandlung des Clusterkopfschmerzes auseinander.

Tab. 1 Diagnosekriterien des Clusterkopfschmerzes nach ICHD-3 [13]		
A	Mindestens 5 Attacken, die die Kriterien B bis D erfüllen	
B	Starke oder sehr starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die unbehandelt 15 bis 180 min anhalten	
C	Einer oder beide der folgenden Punkte ist/sind erfüllt:	
	1	Mindestens eines der folgenden Symptome oder Zeichen, jeweils ipsilateral zum Kopfschmerz:
	a	Konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation
	b	Nasale Kongestion und/oder Rhinorrhö
	c	Lidödem
	d	Schwitzen im Bereich von Stirn oder Gesicht
	e	Miosis und/oder Ptosis
2	Körperliche Unruhe oder Agitiertheit	
D	Die Attackenfrequenz liegt zwischen 1 jeden zweiten Tag und 8 pro Tag	
E	Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose	

Die Diagnosekriterien der Klassifikation ICHD-3 der International Headache Society (IHS; [12]) sind in **Tab. 1** aufgeführt. Klinisch wird differenziert zwischen einer episodischen und einer chronischen Verlaufsform. Beim *episodischen Clusterkopfschmerz* (eCK) treten die Attacken per definitionem über einen Zeitraum von einer Woche bis zu einem Jahr auf (im Mittel über etwa 9 Wochen [2]), worauf eine Remissionsphase von mindestens 3 Monaten Dauer folgt. Sind die Episoden länger oder die Remissionsphasen kürzer oder fehlen sie ganz, liegt ein *chronischer Clusterkopfschmerz* (cCK) vor [12].

» Clusterkopfschmerz ist für die Betroffenen äußerst belastend

Von einer solchen chronischen Verlaufsform, die sich aus einer episodischen Form entwickeln oder von Anbeginn auftreten kann, sind etwa 10–15% aller CK-Patienten betroffen [32]. Zur Kupierung von CK-Attacken werden Sauerstoff-Inhalation, Sumatriptan subkutan oder intranasal, Zolmitriptan intranasal oder Lidocain intranasal eingesetzt. Einziges zur Prophylaxe zugelassenes Medikament ist in Deutschland zurzeit Lithium [22], in der Schweiz ist gar kein Medikament zugelassen. Für Verapamil besteht in Deutschland die Möglichkeit einer erlaubten Off-label-Behandlung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Aufgrund der Studienlage verbreitet ist weiterhin der Off-label-Einsatz

von Topiramaten, Valproat und zum Teil von Melatonin [1, 22, 23]. Die Effektivität von Kortikosteroiden wurde unlängst in einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie belegt [26].

Pathophysiologie

Man geht nach heutigem Kenntnisstand davon aus, dass das trigeminovaskuläre System, parasympathische Fasern des autonomen Nervensystems und der Hypothalamus eine pathogenetische Rolle spielen. Von Bedeutung ist die Aktivierung des trigeminoautonomen Reflexes mit der Freisetzung von Neuropeptiden, u. a. des potenten Vasodilatators „calcitonin gene-related peptide“ (CGRP; [3]). Die CGRP-Spiegel sind während einer Episode in der Regel erhöht und werden durch die Akuttherapie reduziert [11, 24, 29]. Darüber hinaus kann durch die Infusion von CGRP während einer Clusterepisode eine Attacke ausgelöst werden – nicht aber in der Remissionsphase [33]. Es konnte mittlerweile gezeigt werden, dass CGRP beim Clusterkopfschmerz in der Tränenflüssigkeit erhöht ist und die Attackenmedikation zum Abfall der Spiegel führt [14]. Auf dieser Basis erfolgte die Entwicklung von gegen CGRP gerichteten monoklonalen Antikörpern zur Behandlung und Prophylaxe dieser Kopfschmerzerkrankungen.

Pharmakologie von Galcanezumab

Galcanezumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der an CGRP bindet und dessen biologische Wirkung neutralisiert [3].

» Galcanezumab ist ein gegen CGRP gerichteter monoklonaler Antikörper

Der Antikörper wurde 2018 in der EU für die Prophylaxe bei erwachsenen Patienten mit Migräne und ≥ 4 Migränetagen pro Monat zugelassen. In der Schweiz ist die Anwendung nicht auf eine Mindestattackenzahl beschränkt. Untersuchungen an gesunden Probanden und Migränepatienten ergaben für subkutane (SC) Dosen zwischen 5 und 300 mg Galcanezumab eine lineare Pharmakokinetik, die Halbwertszeit betrug 27 Tage [15]. In den Phase-III-Studien bei CK wurde Galcanezumab in einer Dosierung von 300 mg einmal monatlich verabreicht, basierend auf einer Prophylaxestudie bei episodischer Migräne [5].

Phase-III-Studie beim episodischen Clusterkopfschmerz (eCK)

Die prophylaktische Wirksamkeit von Galcanezumab bei erwachsenen Patienten mit eCK wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelt verblindeten Phase-III-Studie untersucht ([10]; NCT02397473 auf www.ClinicalTrials.gov). Die Studie umfasste eine Screeningphase, eine 10- bis 15-tägige prospektive Baseline-Phase und die eigentliche 8-wöchige Therapiephase. Am Screening konnten Patienten mit aktiver Clusterepisode und auch solche in Remission teilnehmen; bei Letzteren musste jedoch innerhalb von 12 Monaten eine aktive Clusterepisode eingetreten sein. Aufnahmevoraussetzung für die Therapiephase waren folgende Kopfschmerzhäufigkeiten während der Baseline-Phase: ≥ 1 Attacke in 2 Tagen, ≥ 4 Attacken insgesamt und ≤ 8 Attacken/Tag über 7 Tage. Trotz der Rekrutierung von mehr als 300 Patienten konnte das geplante Einschlussziel von 162 Patienten nicht erreicht werden, da zu wenige Patienten während der Screeningphase in eine aktive Clusterepisode eintraten. Die Rekrutierung wurde daher

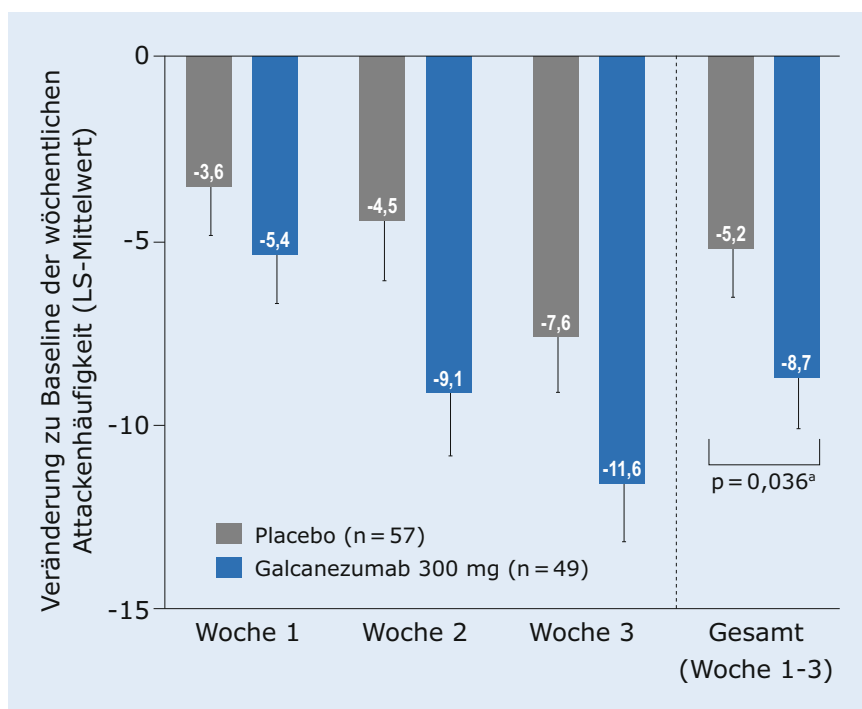


Abb. 1 ▲ Häufigkeit von Clusterkopfschmerzattacken in den ersten drei Wochen der Phase-III-Studie. Modifiziert nach Kudrow et al. [16]. ^aStatistische Analyse mit einem Mixed-effects-Modell mit Messwiederholungen. LS „least squares“ (kleinste Fehlerquadrate)

im Einvernehmen mit den zuständigen Behörden vorzeitig gestoppt.

Insgesamt wurden 106 Patienten randomisiert (49 Galcanezumab, 57 Placebo). Die erste Dosis von 300 mg Galcanezumab (verabreicht in 3 SC-Injektionen zu je 100 mg) erhielten die Patienten der Verumgruppe zu Beginn der Doppelblindphase, die zweite Dosis einen Monat später. Die Patienten dokumentierten während der Baseline- und Doppelblindphase ihre Kopfschmerzattacken in einem elektronischen Tagebuch. Primärer Endpunkt war die Veränderung der wöchentlichen Attackenhäufigkeit im Mittel der ersten 3 Wochen der Doppelblindphase gegenüber dem Baseline-Wert.

Beide Studiengruppen waren bezüglich ihrer Ausgangsmerkmale ähnlich. 46 (94%) der Patienten der Galcanezumabgruppe und 47 (82%) in der Placebogruppe erhielten während der Doppelblindphase beide Dosen der Studienmedikation, und 92% der Patienten der Galcanezumab- vs. 79% der Patienten der Placebogruppe beendeten die Studie planmäßig ($p = 0,10$).

Der primäre Endpunkt, die Zahl der CK-Attacken pro Woche, verringerte sich

in der Galcanezumabgruppe im Mittel um 8,7 und in der Placebogruppe um 5,2 (Abb. 1). Dieser Unterschied war mit $p = 0,036$ statistisch signifikant und entsprach einer relativen Reduktion der wöchentlichen Häufigkeit der Attacken gegenüber dem Ausgangswert („baseline“) um 52% in der Galcanezumabgruppe und 27% in der Placebogruppe.

Den sekundären Endpunkt, eine in Woche 3 der Behandlung um mindestens 50% gegenüber „baseline“ verringerte Häufigkeit von CK-Attacken, erreichten in der Galcanezumabgruppe 71% der Patienten, in der Placebogruppe nur 53% ($p = 0,046$). Die Dauer der CK-Attacken, einer der explorativen Endpunkte, verkürzte sich im Durchschnitt der ersten 3 Wochen mit Galcanezumab numerisch stärker als mit Placebo ($-8,6$ vs. $-5,4$ h; $p = 0,083$; [16]). Die Gesamtschmerzlast, ein aus Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der CK-Attacken zusammengesetzter Endpunkt (quantifiziert als nach Schweregrad gewichtete Stundenzahl), verringerte sich im Durchschnitt der ersten drei Behandlungswochen um 25,1 mit Galcanezumab und 13,9 mit Placebo; dieser Unterschied

von mehr als 11h war mit $p = 0,035$ statistisch signifikant (Abb. 2).

» Galcanezumab reduzierte Attackenfrequenz und Gesamtschmerzlast beim episodischen Clusterkopfschmerz

Zudem ging unter Galcanezumab auch die Anwendungshäufigkeit von im Studienprotokoll zugelassener Akutmedikation um 11% zurück, in der Placebogruppe um 5,5% [17].

Phase-III-Studie beim chronischen Clusterkopfschmerz (cCK)

In dieser Studie (NCT02438826 auf www.ClinicalTrials.gov) wurden 237 Patienten mit cCK unter Doppelblindbedingungen im Verhältnis 1:1 zu einer 12-wöchigen Behandlung mit Galcanezumab (einmal monatlich 300 mg, verabreicht in je 3 s.c.-Injektionen) oder Placebo randomisiert [6]. Dem schloss sich eine 52-wöchige offene Extensionsphase an. Die für die Studie rekrutierten erwachsenen Patienten hatten die Erkrankung seit mindestens einem Jahr; während dieser Zeit durften entweder keine Remissionsphasen aufgetreten sein oder diese durften nur kurz (< 1 Monat) andauert haben. Während einer der Randomisierung vorgeschalteten Baseline-Phase von 14 bis 17 Tagen Dauer mussten bei den Patienten während der letzten 14 Tage mindestens 4 Clusterkopfschmerzattacken pro Woche aufgetreten sein (mindestens 1 Attacke jeden zweiten Tag mit einem Maximum von 8 Attacken pro Tag). Wie in der cCK-Studie führten die Patienten ein elektronisches Kopfschmerztagebuch.

» Wirksamkeit von Galcanezumab beim chronischen Clusterkopfschmerz war nicht statistisch signifikant

Beim primären Endpunkt, der mittleren Veränderung der wöchentlichen Attackenhäufigkeit im 12-wöchigen Studienverlauf, ergab sich mit Galcanezumab lediglich ein numerischer Vorteil gegenüber Placebo: Die wöchentliche Häufigkeit von Attacken reduzierte sich unter Galcanezumab im Mittel um 5,4 im Vergleich zur Baseline-

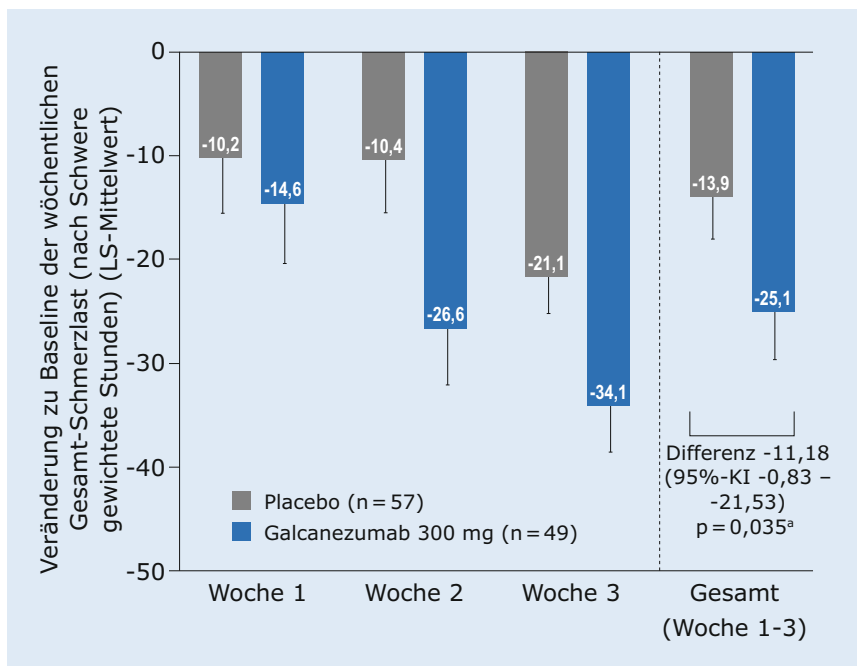


Abb. 2 ▲ Gesamtschmerzlast in den ersten drei Wochen der Phase-III-Studie. Modifiziert nach Kudrow et al. [16]. ^aStatistische Analyse mit einem Mixed-effects-Modell mit Messwiederholungen. LS „least squares“ (kleinste Fehlerquadrate). KI Konfidenzintervall

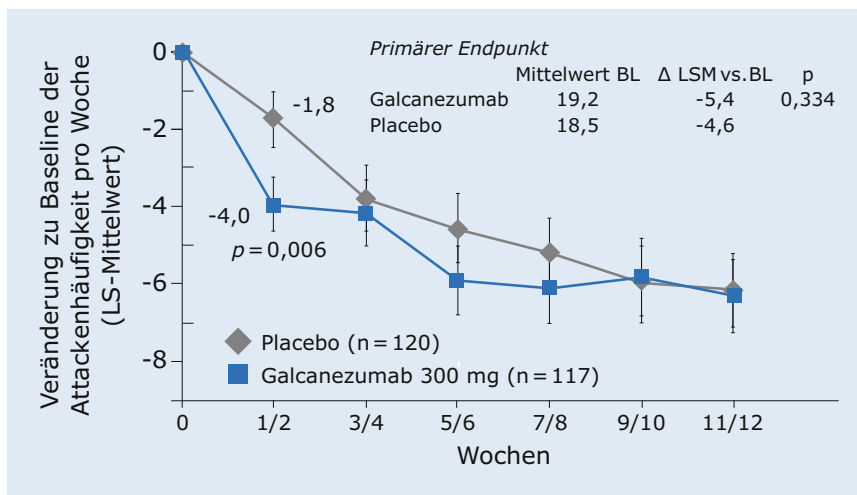


Abb. 3 ▲ Mittlere Veränderung der Attackenhäufigkeit im Studienverlauf. Modifiziert nach Dodick et al. [6]. ^aStatistische Analyse mit einem Mixed-effects-Modell mit Messwiederholungen. BL „baseline“, LS „least squares“ (kleinste Fehlerquadrate), LSM LS-Mittelwert

Phase (Ausgangswert 19,2), unter Placebo um 4,6 (Ausgangswert 18,5; $p = 0,334$). Nur während der ersten beiden Wochen der Doppelblindphase war der Rückgang der Attackenfrequenz mit Galcanezumab signifikant größer als mit Placebo (-4,0 vs. -1,8 Attacken; $p = 0,006$; ■ Abb. 3). Auch bei den wichtigsten sekundären Endpunkten, z.B. der 50%igen Ansprechrate über 12 Wochen und der Rate des anhalten-

den Ansprechens über 12 Wochen, waren die Unterschiede zwischen den Gruppen über die Gesamtdauer der Doppelblindphase nicht signifikant verschieden. Die Doppelblindphase wurde von 3 Patienten in der Placebogruppe (2,5%) und 4 in der Galcanezumabgruppe (3,4%) vorzeitig beendet.

Die im Studienprotokoll vorgesehenen Subgruppenanalysen ergaben, dass der

Therapieeffekt mit der geografischen Lage der Rekrutierungszentren variierte: Er war in Europa (82,7% der Patienten) größer als in Nordamerika (17,3% der Patienten); dieser Zusammenhang zwischen Region und Therapieeffekt (statistische Interaktion) war mit $p = 0,007$ signifikant. Keinen Einfluss hatten Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Alter und die Attackenfrequenz während der Baseline-Phase.

Verträglichkeit und Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse („adverse events“ [AE]) wurden in der eCK-Studie bei 43% (Galcanezumab) bzw. 33% (Placebo) der Patienten erfasst. In der cCK-Studie lag die Häufigkeit von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen („treatment emergent adverse events“ [TEAE]) bei 71,8% (Galcanezumab) bzw. 62,5% (Placebo). In beiden Studien wurden die AE bzw. TEAE zumeist als leicht bis mittelschwer klassifiziert. Während der Doppelblindphase wurden in der eCH-Studie keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) gemeldet, in der cCH-Studie bei 1,7% (Galcanezumab) bzw. 2,5% (Placebo).

» Nur Lokalreaktionen an der Einstichstelle waren mit Galcanezumab häufiger als mit Placebo

Die Nebenwirkungen, die unter Galcanezumab signifikant häufiger auftraten als mit Placebo, waren Lokalreaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen 8% vs. 0% in der eCK-Studie, Erythem 6,8% vs. 0,8% in der cCK-Studie). Ein leichter – klinisch nicht bedeutsamer – Anstieg der Leberwerte ($< 1,5 \times$ Normobergrenze) wurde in der eCK-Studie von zwei (ALAT) bzw. einem Patienten (ASAT) berichtet. Es gab keine Todesfälle.

Diskussion

In der Phase-III-Studie beim eCK reduzierte Galcanezumab die Häufigkeit von CK-Attacken signifikant gegenüber Placebo [10]. Außerdem erscheint das Nebenwirkungsprofil des Antikörpers, gerade auch im Vergleich zur Standardtherapie, als günstig. In Bezug auf TEAE unterschied es sich

mit Ausnahme lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle nicht signifikant von Placebo. Galcanezumab wurde in den USA im Juni 2019 durch die FDA zugelassen, es ist dort der einzige Anti-CGRP-Antikörper mit einer Zulassung für zwei verschiedene Kopfschmerzkrankungen (sowohl eCK als auch Migräne). Inzwischen ist Galcanezumab auch in Kanada, Brasilien und Südkorea und seit Kurzem in einigen anderen Ländern wie Singapur und Taiwan für eCH zusätzlich zur Migräne zugelassen. Demgegenüber gab der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA im Februar 2020 eine „negative opinion“ ab: Die Wirksamkeit in der Studie sei „statistisch nicht überzeugend“ und der Nutzen überwiege nicht die Risiken [7]. Diesem negativen Zulassungsentscheid folgte im Oktober 2020 auch die Schweizer Heilmittelbehörde Swissmedic.

Kritikpunkte des CHMP waren u. a. die begrenzte Zahl von Studienteilnehmern, das statistisch knappe Ergebnis beim primären Endpunkt ($p=0,036$), die auf drei Wochen begrenzte und insgesamt abnehmende Wirksamkeit von Galcanezumab während einer eCK-Episode und keine ausreichende Evidenz der Überlegenheit von Galcanezumab gegenüber Placebo bei den meisten sekundären und exploratorischen Endpunkten. Auch der ausgebliebene Wirksamkeitsnachweis von Galcanezumab bei cCK war ein Argument. Auf der Grundlage einer präspezifizierten Zwischenauswertung der Studien zum episodischen (NCT02945046, www.ClinicalTrials.gov) und chronischen (NCT02964338, www.ClinicalTrials.gov) Clusterkopfschmerz mit Fremanezumab, einem weiteren CGRP-Liganden-Antikörper, entschied sich der Hersteller, die Studien nicht fortzuführen, da das Erreichen der primären Endpunkte unwahrscheinlich zu sein schien [30, 31].

» Keine Zulassung von Galcanezumab gegen episodischen und chronischen Clusterkopfschmerz

Clusterkopfschmerz ist eine schwerwiegende Erkrankung mit starken Auswirkungen auf die Lebensqualität. Tatsächlich ist die vorgelegte eCK-Studie eine der größten kontrollierten Studien zu CK überhaupt.

Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, und die Verträglichkeit von Galcanezumab hebt sich positiv etwa von der von Verapamil oder Lithium ab. In der klinischen Praxis kann selbst eine moderate Besserung des Schmerzes bei guter Verträglichkeit der Therapie zu einem relevanten Zugewinn an Lebensqualität für die Betroffenen führen. Die Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse der eCK-Studie stützen diese Einschätzung [18]. Denn die Anwendung von Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), einem Instrument zur Selbstbeurteilung des Behandlungserfolgs, ergab, dass sich während der ersten 3 Wochen in der Galcanezumabgruppe signifikant mehr Patienten „viel besser“ fühlten als in der Placebogruppe (Odds Ratio 2,6; $p=0,009$). Der Einschätzung „viel besser“ entsprach im Median eine Reduktion der wöchentlichen Zahl von Kopfschmerzattacken von $\geq 42,9\%$. Dies zeigt, dass teilweise bereits ein Therapieeffekt von weniger als 50% Reduktion von den Patienten als deutliche Erleichterung wahrgenommen wird.

Der Wirksamkeitsnachweis in klinischen Studien zur eCH-Prophylaxe ist methodisch anspruchsvoll und schwierig. Beurteilt werden soll die Verringerung der Attackenzahl bei einer Erkrankung, deren aktive Episoden selbstlimitierend sind. Auch der „natürliche Verlauf“ ist aufgrund seiner individuellen und interindividuellen Variabilität keine zuverlässige Vergleichsgröße. Aufgrund einer notwendigen Baseline-Phase zur Messung der Ausgangshäufigkeit der Attacken wurde die erste Injektion von Galcanezumab im Verhältnis zum Beginn der Clusterepisode um 7 Tage verzögert. Bei Behandlungsbeginn am zweiten Tag der Episode wäre möglicherweise ein größerer Effekt messbar gewesen, da in beiden Studienarmen die Zahl der Patienten in Remission aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs mit der Zeit ansteigen dürfte. Auch der hohe und stark variierende Placeboeffekt kann in Kopfschmerzstudien aufgrund seiner Unberechenbarkeit ein Problem darstellen [20, 25], denn er macht es natürlich schwierig, die Arzneimittelwirkung zu messen.

In der Phase-III-Studie bei cCK wurde das primäre Studienziel einer signifikanten Verringerung der wöchentlichen Atta-

ckenhäufigkeit mit Galcanezumab im 12-wöchigen Studienverlauf verfehlt, es wurde lediglich eine numerische Besserung erzielt [6]. Eine mögliche Erklärung für dieses negative Ergebnis könnte sein, dass sich eCK und cCK in der pathophysiologischen Bedeutung von CGRP unterscheiden. Hinweise auf solche Unterschiede liegen aus einer Reihe von Untersuchungen vor [4, 9, 21, 29, 33]. So konnte mittels nichtinvasiver Vagusnervstimulation eine Überlegenheit gegenüber Scheinstimulation zur Akuttherapie von Clusterkopfschmerzattacken zwar beim episodischen, nicht jedoch beim chronischen Clusterkopfschmerz gezeigt werden [4]. Bei cCK war die nichtinvasive Vagusnervstimulation gegenüber der Standardbehandlung zur Prophylaxe hingegen signifikant wirksamer [9].

Seit geraumer Zeit sind auch die Neuropeptide „vasoactive intestinal peptide“ (VIP), Hyphophysen-Adenylatcyclase-aktivierendes Polypeptid (PACAP38) und Substanz P in den Fokus präklinischer Untersuchungen zur Pathophysiologie von Migräne und CK gerückt. Ihre Bedeutung beim Clusterkopfschmerz lässt sich derzeit noch nicht abschließend bewerten (Übersicht bei Hoffmann et al. [13]).

» Methodische Limitationen könnten Ursache der geringen Wirksamkeitsdifferenz zu Placebo gewesen sein

Neben dem pathophysiologischen Aspekt ist auch nicht auszuschließen, dass das negative Ergebnis der cCK-Studie auf studieninhärente Limitierungen zurückzuführen ist, die auf dem Studiendesign, der Zusammensetzung der Patientenpopulation und/oder der Prä- und Komedikation beruhen. So wurden Patienten, die zuvor unzureichend auf eine medikamentöse Prophylaxe angesprochen hatten, nicht von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Dabei lehrt die klinische Erfahrung, dass es gerade die am stärksten betroffenen Patienten sind, die aufgrund ihrer diversen erfolglosen Vorbehandlungen und mangelnder weiterer therapeutischer Perspektiven bereit sind, an einer placebokontrollierten klinischen Studie teilzunehmen. Ein Hinweis auf die Schwere der Erkrankung ist auch, dass 23% der Patienten in ihrer Vor-

geschichte suizidale Gedanken und 4% suizidale Handlungen angaben. Eventuell dauert es bei solch schwer betroffenen Patienten länger als 12 Wochen, bis sie ausreichend auf eine CGRP-Antikörper-Therapie ansprechen. Die Dosierung lehnte sich an die Ergebnisse der placebo-kontrollierten Studie ART-01 mit 150 mg Galcanezumab alle 2 Wochen zur Migräneprophylaxe an. Da Clusterkopfschmerz als schwerwiegende Kopfschmerzkrankung gilt, wurde die höchste bislang geprüfte Galcanezumabdosierung in den Clusterkopfschmerzstudien eingesetzt [5]. Eine weitere Dosiserhöhung von Galcanezumab wäre möglicherweise eine Option gewesen. Die offene Verlängerungsstudie der randomisierten Studie zum chronischen Clusterkopfschmerz zeigt ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für Galcanezumab über bis zu 15 Monate [19]. Jenseits kontrollierter Studien wurden mittlerweile erste Daten zum Einsatz von Galcanezumab beim chronischen Clusterkopfschmerz im klinischen Alltag (Off-label-Behandlung) in einer retrospektiven Fallserie publiziert [28]. Dabei muss bedacht werden, dass aufgrund der Verfügbarkeit im europäischen Markt die monatliche Dosis von 240 mg Galcanezumab verwendet wurde. Von den berichteten 22 Patienten der Fallserie (16 von ihnen wurden mit Galcanezumab behandelt) erreichten 55% eine Reduktion der Attackenzahl um $\geq 50\%$ und 36% eine Reduktion um $\geq 75\%$. Die kontrollierte klinische Studie zum episodischen Clusterkopfschmerz [10] sowie die Real-world-Daten weisen somit darauf hin, dass durchaus ein Potenzial für Galcanezumab in der Behandlung des Clusterkopfschmerzes besteht. Es ist daher zu begrüßen, dass aktuell mit Eptinezumab und Erenumab Studien zur Therapie von Clusterkopfschmerzen durchgeführt werden (Eptinezumab chronisch: NCT05064397, episodisch: NCT04688775; Erenumab chronisch: NCT04970355, auf www.clinicaltrials.gov). Beim episodischen Clusterkopfschmerz ist die Behandlung mit einem monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor für Patienten, die mit der aktuell verfügbaren Medikation unzureichend behandelt werden können oder unter sehr langen Episoden leiden, auch weiterhin eine wünschenswerte Option.

Fazit für die Praxis

- Bei Patienten mit eCK reduzierte die Injektion von 300 mg SC des Anti-CGRP-Antikörpers Galcanezumab in den folgenden 3 Wochen die Häufigkeit von Kopfschmerzattacken signifikant gegenüber Placebo.
- In einer 12-wöchigen Phase-III-Studie beim cCK zeigte Galcanezumab keine signifikante prophylaktische Wirksamkeit im Vergleich mit Placebo.
- Galcanezumab war in beiden Studien bei CK gut verträglich. Von allen TEAE waren lediglich lokale Reaktionen an der Injektionsstelle signifikant häufiger als unter Placebo. Das Sicherheitsprofil entsprach dem bei Migräne. Weitere klinische Studien mit diesem Anti-CGRP-Antikörper erscheinen sinnvoll, um den längerfristigen Nutzen einer prophylaktischen Anwendung bei Patienten mit diesen besonders belastenden Schmerzerkrankungen zu untersuchen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Charly Gaul
Kopfschmerzzentrum Frankfurt
Dalbergstraße 2a, 65929 Frankfurt am Main,
Deutschland
c.gaul@kopfschmerz-frankfurt.de

Danksagung. Die Autoren danken Herrn Volker Bartsch für die Hilfe beim Erstellen des Manuskripts.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Pohl erhielt in den letzten Jahren Honorare für Referate und Beratung von Eli Lilly, Novartis und Teva/Mepha. A.R. Gantenbein erhielt in den letzten Jahren Honorare für Referate und Beratung von Allergan, Almirall, Curatis, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Roche und Teva/Mepha. D. Holle-Lee erhielt in den letzten Jahren Honorare für Referate und Beratung von Allergan, Hormosan, Eli Lilly, Novartis und Teva. C. Gaul erhielt in den letzten 3 Jahren Honorare für Vorträge und Advisory Boards von Allergan Pharma, Teva-Ratiopharm, Eli Lilly, Novartis Pharma, Hormosan Pharma, Grünenthal, Lundbeck, Weber & Weber, Perfood und Sanofi. C. Gaul besitzt keine Aktien oder Anteile pharmazeutischer Unternehmen. C. Gaul ist ehrenamtlicher Generalsekretär der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. I. Schwerdtner und S.D. Broicher sind Mitarbeiterinnen von Eli Lilly.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. André C, Barone-Kaganas I, Biethahn S et al (2019) Therapieempfehlungen für primäre Kopfschmerzen. 10., vollständig überarbeitete Auflage. https://www.headache.ch/download/Content_attachments/FileBaseDoc/SKG_Therapieempfehlungen_2018_DE_15_WEB.pdf. Zugegriffen: 15.04.2022
2. Bahra A et al (2002) Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 58(3):354–361
3. Benschop RJ, Collins EC, Darling RJ et al (2014) Development of a novel antibody to calcitonin gene-related peptide for the treatment of osteoarthritis-related pain. *Osteoarthritis Cartilage* 22:578–585
4. de Coo IF, Marin JC, Silberstein SD et al (2019) Differential efficacy of non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: a meta-analysis. *Cephalalgia* 39(8):967–977
5. Dodick DW, Goadsby PJ, Egius LH, Spierings ELH et al (2014) 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 Neurol* 13(9):885–892
6. Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C et al (2020) Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia* 40:935–948
7. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2020) Assessment report emgality (Procedure No. EMEA/H/C/004648/X/0004)
8. Evers S, Fischera M, May A et al (2007) Prevalence of cluster headache in Germany: results of the epidemiological DMKG study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(11):1289–1290
9. Gaul C, Diener HC, Silver N et al (2016) Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): a randomised controlled study. *Cephalalgia* 36(6):534–546
10. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M et al (2019) Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *N Engl J Med* 381:132–141
11. Goadsby PJ, Edvinsson L (1994) Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 117(3):427–434
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (2018) The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 38(1):1–211
13. Hoffmann J, Baca SM, Akerman S (2019) Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *J Cereb Blood Flow Metab* 39(4):573–594
14. Kamm K, Straube A, Ruscheweyh R (2020) Baseline tear fluid CGRP is elevated in active cluster headache patients as long as they have not taken attack abortive medication. *Cephalalgia*. <https://doi.org/10.1177/0333102420949858>
15. Kielbasa W, Quinlan T (2020) Population pharmacokinetics of galcanezumab, an anti-CGRP antibody, following subcutaneous dosing to healthy individuals and patients with migraine. *J Clin Pharmacol* 60(2):229–239
16. Kudrow D, Andrews JS, Rettiganti M et al (2019) Impact of galcanezumab on total pain burden: findings from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with

- episodic cluster headache (AHS 2019, Poster P248LB)
17. Kudrow D, Oakes T, Bardos J et al (2019) Post-hoc analyses from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with episodic cluster headache (AHS 2019, Poster P259LB)
 18. Kudrow D, Andrews JS, Rettiganti M et al (2020) Treatment outcomes in patients treated with galcanezumab vs placebo: post hoc analyses from a phase 3 randomized study in patients with episodic cluster headache. *Headache* 60:2254–2264
 19. Láinez MJ, Schoenen J, Stroud C et al (2021) Tolerability and safety of galcanezumab in patients with chronic cluster headache with up to 15 months of galcanezumab treatment. *Headache*. <https://doi.org/10.1111/head.14234>
 20. Loder E, Goldstein R, Biondi D (2005) Placebo effects in oral triptan trials: the scientific and ethical rationale for continued use of placebo controls. *Cephalalgia* 25(2):124–131
 21. Matharu MS, Goadsby PJ (2002) Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain* 125(5):976–984
 22. May A, Evers S, Brössner G et al (2016) Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerz, anderen trigeminoautonomen Kopfschmerzen, schlafgebundenem Kopfschmerz und idiopathisch stechenden Kopfschmerzen. Überarbeitete Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft in Zusammenarbeit mit der DGN, ÖKSG, SKG. *Nervenheilkunde* 35(3):137–151
 23. May A, Leone M, Áfra J et al (2006) EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 13(10):1066–1077
 24. Neeb L, Anders L, Euskirchen P et al (2015) Corticosteroids alter CGRP and melatonin release in cluster headache episodes. *Cephalalgia* 35(4):317–326
 25. Nilsson Remahl AI, Laudon Meyer E, Cordonnier C et al (2003) Placebo response in cluster headache trials: a review. *Cephalalgia* 23(7):504–510
 26. Obermann M, Nägel S, Ose C et al (2021) Safety and efficacy of prednisone versus placebo in short-term prevention of episodic cluster headache: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 20(1):29–37
 27. Rozen TD, Fishman RS (2012) Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache* 52:99–113
 28. Ruscheweyh R, Broessner G, Gofrau G et al (2020) Effect of calcitonin gene-related peptide (-receptor) antibodies in chronic cluster headache: results from a retrospective case series support individual treatment attempts. *Cephalalgia* 40(14):1574–1584
 29. Snoer A, Vollesen ALH, Beske RP et al (2019) Calcitonin-gene related peptide and disease activity in cluster headache. *Cephalalgia* 39(5):575–584
 30. Teva Pharmaceutical Industries Ltd (2018) Teva provides update on clinical trial of fremanezumab for use in chronic cluster headache. <https://www.tevapharm.com/news-and-media/latest-news/teva-provides-update-on-clinical-trial-of-fremanezumab-for-use-in-chronic-cluster-headache/>. Zugriffen: 15.04.2022
 31. Teva Pharmaceutical Industries Ltd (2019) Teva announces update on fremanezumab clinical development for use in episodic cluster headache. <https://www.tevapharm.com/news-and-media/latest-news/teva-announces-update->

Galcanezumab for episodic and chronic cluster headache

Background: Cluster headache (CH) is a highly debilitating headache disorder characterized by frequent attacks of excruciating unilateral pain accompanied by cranial autonomic symptoms. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is implicated in the pathophysiology of CH.

Objectives: Preventive efficacy and tolerability of the anti-CGRP antibody galcanezumab in patients with episodic (eCH) and chronic CH (cCH). Review of the study results and the challenges in developing drugs for the preventive treatment of CH.

Materials and methods: In two international multicenter phase III trials galcanezumab 300 mg given subcutaneously every 4 weeks was compared with placebo. The double-blind study period (8 weeks in eCH, 12 weeks in cCH) was preceded by a baseline period in both trials. The primary endpoint was the reduction in weekly attack frequency.

Results: In the eCH trial, 106 patients were randomized to either galcanezumab ($n = 49$) or placebo ($n = 57$). The mean weekly attack frequency during the first 3 weeks decreased by 52% in the galcanezumab group compared with 27% in the placebo group ($p = 0.036$). In the cCH trial, 237 patients were randomized to galcanezumab ($n = 117$) or placebo ($n = 120$). The primary endpoint was not met in this study. The reduction in mean weekly attack rate was 5.4 with galcanezumab versus 4.6 with placebo ($p = 0.334$). Galcanezumab was well tolerated in both studies.

Conclusions: Galcanezumab had a significant effect in the prevention of eCH attacks but not in cCH. Possible reasons for this discrepancy are discussed.

Keywords

Episodic cluster headache · Chronic cluster headache · Galcanezumab · Anti-CGRP antibody · Prevention

[on-fremanezumab-clinical-development-for-use-in-episodic-cluster-headache/](https://doi.org/10.1111/head.14234). Zugriffen: 15.04.2022

32. Torelli P, Manzoni GC (2002) What predicts evolution from episodic to chronic cluster headache? *Curr Pain Headache Rep* 6(1):65–70
33. Vollesen ALH, Snoer A, Beske RP et al (2018) Effect of infusion of calcitonin gene-related peptide on cluster headache attacks: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 75:1187–1197