

CGRP-MoAbs – «game changer» in der Migräneprophylaxe?

Prof. Dr. med. Peter S. Sandor^a, PD Dr. med. Andreas R. Gantenbein^a, Dr. med. Heiko Pohl^b, Prof. Dr. med. Urs Fischer^c

^a RehaClinic Gruppe und Universität Zürich; ^b Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich; ^c Neurologische Klinik, Inselspital, Bern



Migräneprophylaxe gibt es schon lange, bisher ohne Durchbruch. Nun halten Biologicals Einzug, die spezifisch für diesen Zweck entwickelt worden sind. Was bringen sie?

Hintergrund

Die Prophylaxe der Migräne ist kein einfaches Unterfangen. Aus der Vielzahl der verwendeten Substanzklassen lässt sich schliessen, dass keine einzige einen hinreichenden Nutzen für schwer Betroffene bringt. In der Vergangenheit wurden Migräneprophylaktika eher zufällig entdeckt. Beispielsweise zeigten Betablocker als «Nebenwirkung» einen migräneprophylaktischen Effekt und wurden erst dann systematisch untersucht.

Dies änderte sich, als Veränderungen der Serumkonzentration des Neuropeptids «Calcitonin gene related polypeptide» (CGRP) während Migräneanfällen in den späten 80er Jahren [1] beschrieben wurde. Basierend auf den Erkenntnissen dieser pathophysiologischen Studien wurden Antagonisten gegen Bestandteile des CGRP-Systems für die Migränetherapie entwickelt.

Neue Therapieansätze mit «gepants» und monoklonalen Antikörpern (MoAbs)

Zunächst wurden CGRP-Antagonisten für die Attackentherapie der Migräne untersucht. Kleine Moleküle, sogenannte «gepants», zeigten eine ähnliche Wirksamkeit wie Triptane, waren aber besser verträglich [2]. Sie zeigten keinen vasokonstriktiven Effekt, sodass sie bei Patienten mit einer vaskulären Vorgeschichte eingesetzt werden konnten. Auch fand sich bei täglicher Einnahme als prophylaktische Therapie eines «gepant» keine Chronifizierung [3], was gegen die Entstehung eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes unter diesem akutwirksamen Kopfschmerzmittel spricht.

In den Studien zeigte sich jedoch eine gewisse Hepatotoxizität, die als möglicher Substanzklasseneffekt interpretiert wurde [3]. Die beteiligten Firmen verfolgten daher die Entwicklung über längere Zeit nicht weiter. Erst in jüngster Vergangenheit wurden neue «gepants»

in weiteren klinischen Studien zur Akuttherapie untersucht, die bisher keine Hepatotoxizität zeigten. Abschliessende Ergebnisse liegen aber noch nicht vor.

Eine neuartige und erfolgversprechende Entwicklung sind monoklonale Antikörper (MoAbs), die das CGRP-System als Mechanismus nutzen. Vier Substanzen wurden untersucht, wobei drei an den Liganden CGRP binden (Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab) und eine an den CGRP-Rezeptor (Erenumab). Die Applikation erfolgt je nach Substanz alle 1–3 Monate subkutan oder intravenös. Das erste zugelassene Präparat, Erenumab, ist als Autoinjektor für die Heimanwendung verfügbar. Entgegen Beschreibungen in der Laienpresse handelt es sich aber nicht um eine «Impfung», da das Immunsystem am Wirkmechanismus nicht beteiligt ist. Die Verträglichkeit aller untersuchten Substanzen ist exzellent und liegt bei nahezu allen unerwünschten Wirkungen im Bereich von Placebo. Es wurden keine Hepatotoxizität oder zentralnervöse Nebenwirkungen festgestellt.

Im Vergleich zu den bisher verwendeten Prophylaktika kann die Wirksamkeit der neuen Substanzen nicht wissenschaftlich beurteilt werden, da keine direkten Vergleichsstudien vorliegen. Aufgrund des unterschiedlichen Mechanismus scheint auch eine Kombination mit anderen Migräneprophylaktika sinnvoll – auch hierfür gibt es bisher keine publizierten Daten. Insgesamt liegt die in den Studien beschriebene Wirksamkeit in ähnlichen Bereichen wie bei anderen etablierten Migräneprophylaktika (Abb. 1) [4–8] und scheint nicht von der Kopfschmerzfrequenz bei Behandlungsbeginn abzuhängen. Interessanterweise führte die Behandlung in den Studien bei einer Subpopulation von bis zu 10% der Patienten zu vollständiger Schmerzfreiheit – dies gibt Hoffnung für Patienten mit täglichen Schmerzen.

Die Zulassung der ersten Substanz Erenumab erfolgte in den USA im Mai, in der Schweiz im August und im europäischen Raum im September 2018. Die publizierten



Peter S. Sandor

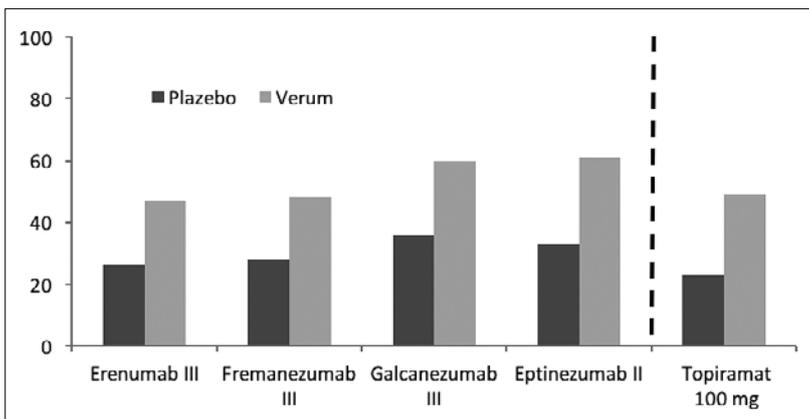


Abbildung 1: 50%-Ansprechraten in publizierten Studien monoklonaler Antikörper bei episodischer Migräne: Erenumab (AMG334) Phase II und Phase III, Fremanezumab (TEV48125), Galcanezumab (LY2951742) und Eptinezumab (ALD403). Illustrativ: Daten aus der Zulassungsstudie für Topiramate 100 mg/d.

Daten deuten darauf hin, dass auch refraktäre Patienten von der Therapie profitieren können. Auch für episodische Clusterkopfschmerzen liegen erste Daten vor, die auf eine Wirksamkeit hindeuten.

Die wahrscheinlich wichtigste Einschränkung ist aktuell aber der Preis. Die Rückerstattung seitens der Kostenträger ist noch nicht vollständig geklärt. Die Jahreskosten werden erwartungsgemäss über 6000 Franken pro Patient betragen. Eine weitere Unsicherheit besteht in möglichen, bisher noch nicht beschriebenen Nebenwirkungen, insbesondere bei Langzeitbehandlung über die bisherige Beobachtungsdauer von drei Jahren hinaus.

Diskussion

Die neuen Medikamente zur Behandlung der Migräne bieten eine vollständig veränderte Ausgangslage. Das erste Prophylaktikum einer komplett neuen Substanzklasse, die gezielt für die Migränebehandlung entwickelt wurde, hat die Zulassung erhalten. Die Therapie basiert auf einem vormals unbekanntem Behandlungsmechanismus. Die bisher beobachtete Verträglichkeit ist exzellent.

Für therapierefraktäre Patienten ist dies eine Chance, auch wenn die Wirksamkeit der Substanzen sich nicht deutlich von bisher verwendeten Prophylaktika unterscheidet. Für die Subgruppe der sehr gut ansprechenden Patienten besteht besondere Hoffnung. Das grösste Hindernis für einen niederschweligen Einsatz ist aber der Preis. Da aber gemäss Studiendaten bereits nach 1–2 Monaten die Wirksamkeit erkennbar wird, könnte dies eine effiziente Stratifizierung ermöglichen. Zusammengefasst haben die neuen MoAbs mit Angriffspunkt im CGRP-System durchaus das Potential zum «game changer». Für therapierefraktäre, schwer betroffene Patienten steht neu eine gut verträgliche Prophylaxe zur Verfügung, die zwar teuer ist, aber bei raschem Erkennen von Respondern gezielt genutzt werden kann.

Disclosure statement

PSS hat die Teilnahme an einem Advisory Board von Almirall zur akuten Migränebehandlung deklariert. Die anderen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive Peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988;23:193–6.
- Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2008;372:2115–23.
- Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology*. 2014;83:958–66.
- Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123–32.
- Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999–2008.
- Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1442–54.
- 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.
- Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(8):965–73.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Peter S. Sandor
Ärztl. Direktor Neurologie
Unternehmensgruppe
RehaClinic
Quellenstrasse 3
CH-5330 Bad Zurzach
p.sandor[at]rehaclinic.ch