

Erfahrungen aus der neurologischen Praxis

CGRP-Antagonisten zur Prävention von Migräne

Für die Behandlung der Migräne hat 2019 eine neue Zeitrechnung begonnen. Im Fokus steht die Hemmung des „Calcitonin Gene-Related Peptide“ (CGRP). Hier handelt es sich um ein Neuropeptid, das eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Migräneattacken spielt.

Das Peptid CGRP kommt vor allem in sensorischen Ganglienzellen und im Kerngebiet des N. trigeminus vor. Gehemmt wird der CGRP-Signalweg mithilfe der monoklonalen Antikörper Erenumab (Aimovig®), Galcanezumab (Emgality®) und Fremanezumab (Ajovy®). Erenumab blockiert den Rezeptor von CGRP, Galcanezumab und Fremanezumab binden selektiv an CGRP. Die Anwendung erfolgt über eine einmalige subkutane Injektion alle vier Wochen.

Die CGRP-Antagonisten wurden zur Vorbeugung chronischer und episodischer Migräne entwickelt und zeigten in den Zulassungsstudien eine schnelle, signifikante und langanhaltende Linde-

rung der Migräne mit geringen Nebenwirkungen [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Erstmals steht damit eine Familie von Substanzen zur Verfügung, die gezielt in die Pathophysiologie der Migräne eingreift und dort ihre Wirkung entfaltet. Die praktischen Erfahrungen aus den ersten acht Monaten nach der Zulassung bestätigen bei den bisher therapierefraktären Patienten eine gute Wirkung und Verträglichkeit.

Hohe Wirksamkeit bei therapierefraktären Patienten

Als therapierefraktär gelten jene Patienten, die unter Anwendung der bisher zugelassenen Substanzen zur Migräneprevention wie Metoprolol, Propranolol,

Topiramamat sowie Amitriptylin und Flunarizin weiterhin mindestens vier Migräneattacken pro Monat erleiden. Viele dieser Patienten erreichen mit den neuen Substanzen eine deutliche Reduktion ihrer Attacken um mehr als die Hälfte. Nicht wenige werden migrärefrei. Damit übertreffen die Erfahrungen aus der praktischen Anwendung tatsächlich sogar die Erwartungen aus den Zulassungsstudien. Hier wurden Patienten ausgeschlossen, wenn sie zuvor auf zwei etablierte Migräneprophylaxen nicht reagiert hatten. Gerade für diese Patienten stellen CGRP-Antikörper jetzt eine wesentliche Verbesserung der Migränetherapie dar.

Gute Verträglichkeit

Ein weiterer Vorteil der CGRP-Antagonisten ist ihre Verträglichkeit. Beta-Blocker sind wegen der blutdruck- und herzfrequenzsenkenden Wirkung gerade bei jüngeren Patienten nur begrenzt einsetzbar. Unter Antikonvulsiva und besonders unter Amitriptylin und Flunarizin treten bei einer hohen Zahl von Patienten nicht tolerable Nebenwirkungen auf, vor allem Müdigkeit und Gewichtszunahme. Die Erfahrung mit CGRP-Antagonisten zeigt bisher eine praktisch nebenwirkungsfreie Anwendung. Auch Hautreaktionen wurden nicht oder nur in sehr geringem Umfang beobachtet, und waren durchweg nicht störend für die Patienten.

Die ausschließlich parenterale Anwendung ist in der klinischen Erfahrung bisher kein Hindernis. Die Applikation erfolgt mit Hilfe eines Pens, der eine einfache Handhabung und schmerzfreie

subkutane Anwendung gewährleistet. Viele Patienten empfinden auch die niedrige Anwendung als wesentlichen Vorteil.

Hohe Behandlungskosten

Die Kosten für die CGRP-Medikamente sind hoch. Pro Jahr kostet die Behandlung mit einem monoklonalen Antikörper zur Migräneprevention rund 8.800 Euro und damit ein Vielfaches von den Kosten von Beta-Blockern oder Topiramamat. Wissenschaftlich ist die Überlegenheit gegenüber den bisher zugelassenen Migräneprophylaktika nicht nachgewiesen. Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab haben zwar in Phase-III-Studien ihre Wirksamkeit gegenüber Placebo unter Beweis gestellt.

Für eine wirtschaftliche Verordnung können CGRP-Antagonisten in Deutschland aber nur dann eingesetzt werden, wenn eine Behandlung mit etablierten Migräneprophylaxen wie Metoprolol, Propranolol, Topiramamat, Valproinsäure, Amitriptylin und Flunarizin erfolglos war. „Erfolglos“ bedeutet hier, dass die Migräne entweder nicht ausreichend stabilisiert werden konnte oder nicht akzeptable Unverträglichkeitsreaktionen auftraten. Bei Patienten mit chronischer Migräne muss zusätzlich auch ein Behandlungsversuch mit Botulinumtoxin erfolgen.

Im Klartext bedeutet diese Einschränkung, dass zuerst mindestens eine Substanz aus vier Medikamentengruppen (Beta-Blocker, Antikonvulsiva, Amitriptylin und Flunarizin) angewendet und deren Therapieversagen dokumentiert werden muss. Besonders die Einnahme von Amitriptylin und Flunarizin ist jedoch für viele jüngere Patienten wegen der häufigen unerwünschten Wirkungen nicht akzeptabel.

Die Anwendungsbeschränkungen der Kostenträger machen keine genaueren Vorgaben dazu, wie lange eine Substanz angewendet werden muss. Ein Behandlungsversuch kann demnach auch nach einigen Tagen beendet werden, wenn nicht-tolerable Nebenwirkungen auftreten. Bis auf weiteres muss aber ein Therapieversagen (oder die Kontraindikation) der bereits etablierten Substanzen zur Migräneprevention sorgfältig dokumentiert sein. Andernfalls drohen im

Falle einer Wirtschaftlichkeitsprüfung möglicherweise hohe Regressforderungen. Gegenwärtig läuft weltweit eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Erenumab versus Topiramamat vergleicht. Ergebnisse werden frühestens 2020 erwartet.

Sollte die Wirksamkeit der CGRP-Antagonisten auch gegenüber einer etablierten Vergleichstherapie nachgewiesen werden, kommt möglicherweise wegen der hohen Krankheitszahlen eine Kostenlawine unbekanntem Ausmaßes auf die Krankenkassen zu.

Wenig über Langzeitwirkung bekannt

Die vielversprechenden Ergebnisse bedeuten gleichwohl nicht, dass keine Risiken existieren. Wir haben bis heute nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung dieser neuen Medikamente. Über ihre Langzeitwirkung wissen wir nichts. Niemand weiß aktuell, ob die Wirkung nach zwei Jahren nicht wieder nachlässt.

Völlig unbekannt ist auch das Risiko von später auftretenden unerwünschten Wirkungen. Ebenfalls nicht bekannt ist, ob Schwangere CGRP-Antagonisten einnehmen können. Gegenwärtig gilt die Empfehlung, CGRP-Antagonisten nicht in der Schwangerschaft und nicht bei bestehendem Kinderwunsch anzuwenden. Nach Absetzen von CGRP-Antagonisten sollte ein Sicherheitsabstand von sechs Monaten bis zur Empfängnis eingehalten werden.

Die Migränepatienten sind sich deswegen einig, dass mehr Daten aus der klinischen Praxis benötigt werden, um die langfristigen Wirkungen und Risiken von CGRP-Antagonisten besser zu verstehen. Dazu ist eine strukturierte Dokumentation der Behandlungsdaten und unerwünschten Reaktionen von großer Bedeutung. Auch die Vermeidung von Arbeitsunfähigkeit und medizinischer Notfallbehandlung können wichtige sekundäre Behandlungsziele sein, die für die Frage der Kostenersatzung hoch relevant sind.

Auch muss besser untersucht werden, warum einige Patienten nicht auf CGRP-Antikörper reagieren. Gibt es außerhalb des CGRP-Signalwegs noch andere pathophysiologische Mechanismen, die für

die Migräne relevant sind? Oder produzieren einige Menschen so viel CGRP, dass der monoklonale Antikörper die Schmerzleitung nicht wirksam durchbrechen kann?

Weitere CGRP-Antagonisten in der klinischen Entwicklung

Klinische Studien haben gezeigt, dass Galcanezumab wirksam gegen episodische Clusterkopfschmerzen wirkt. Weitere CGRP-Medikamente, die akute Kopfschmerzen verhindern und behandeln können, befinden sich am Ende der klinischen Entwicklung.

Die oralen CGRP-Rezeptor-Antagonisten für kleine Moleküle - Ubrogepant (MK-1602) und Rimegepant (BHV-3000) - haben in Phase-III-Studien zur akuten Behandlung von Migräne klinische Endpunkte erreicht. Atogepant zeigte in klinischen Studien der Phase IIb/III ebenfalls eine Wirksamkeit auf die Attackentherapie der Migräne. Diese Medikamente bieten eine sichere Möglichkeit der Akutbehandlung für Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die keine Triptane einnehmen können. Auch andere unerwünschte Reaktionen auf Triptane, wie Brustenge, Müdigkeit, Übelkeit, Schwindel, Schläfrigkeit, Kribbeln und Asthenie werden bei den „Gepanten“ nicht beobachtet.

Wir werden in den nächsten drei bis fünf Jahren voraussichtlich viele Fortschritte in der Kopfschmerzmedizin erleben. Als Neurologen haben wir die Verantwortung, Patienten den Zugang zu dieser neuen, hochwirksamen Migränetherapie zu ermöglichen.

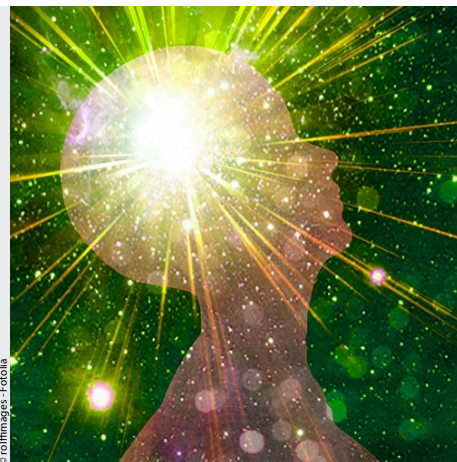
Literatur

www.springermedizin.de/neurotransmitter

AUTOR

Prof. Dr. Gereon Nelles

Neuromed-Campus
Hohenlind
Werthmannstr. 1c
50935 Köln
gereon.nelles@uni-due.de



Antikörper, die den CGRP-Signalweg hemmen wirken schnell und effektiv. Über mögliche Risiken einer Langzeiteinnahme ist bislang aber wenig bekannt.

© rollimages - Fotolia