

Erhöhen CGRP-Inhibitoren das Schlaganfallrisiko?

Bekannt ist, dass Triptane mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen. Eine aktuelle Studie deutet nun darauf, dass dies auch bei CGRP-Hemmern der Fall sein könnte. Das Risiko sowohl für den aus verschiedenen kardiovaskulären Ereignissen zusammengesetzten primären Endpunkt als auch für ischämische Schlaganfälle stieg nach Beginn einer entsprechenden Therapie an.

Zur Substanzklasse der „Calcitonin gene-related peptide“ (CGRP)-Inhibitoren, die bei therapierefraktärer Migräne zum Einsatz kommen, zählen sowohl small molecules, die antagonistisch am CGRP-Rezeptor wirken, als auch Antikörper, die gegen CGRP oder gegen den CGRP-Rezeptor gerichtet sind. Diese Wirkstoffe gelten als gut verträglich, allerdings ist bisher wenig über ihr kardiovaskuläres Risikoprofil bekannt. Denn theoretisch könnten CGRP-Hemmer ein ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen, da CGRP unter physiologischen Bedingungen zur Blutdrucksenkung beiträgt und vaskuläre Reparaturprozesse fördert. Kurzzeitdaten aus randomisierten Studien hatten bisher keine Sicherheitssignale gegeben. Im Rahmen einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurde nun untersucht, ob die Exposition gegenüber einem CGRP-Hemmer mit kardiovaskulären Ereignissen bei Patientinnen und Patienten mit Migräne in Zusammenhang steht.

Primärer Endpunkt war eine Kombination aus Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Netzhautarterienverschluss. Zu den sekundären Endpunkten gehörte jede Komponente einzeln, auch ein Falsifikationsendpunkt (Humerusfraktur) wurde einbezogen. Analysiert wurden Daten aus „MarketScan“, einer US-Versicherungsdatenbank, in der longitudinale Abrechnungs- und Versorgungsdaten von mehr als 270 Millionen Versicherten hinterlegt sind. Einschlusskriterien für die Studie waren unter anderem das Vorliegen mindestens einer Migräne-assoziierten Abrechnung und ein Alter zwischen 18 und 64 Jahren; ausgeschlossen wurden Personen, die bereits vor dem Indexdatum eins der im Studien-Endpunkt enthaltenen kardiovaskulären Ereignisse erlitten hatten.

Insgesamt wurden 900.370 Versicherte (medianes Alter 41 Jahre, 77,8 % weiblich) in die Analyse einbezogen, von denen bei 58.679 eine CGRP-Hemmer-Behandlung initiiert wurde. Davon wurden 41.871 mit einem small molecule (Rimegepant, Ubrogapant, Zavegepant oder Atogepant) und 16.808 mit einem monoklonalen Antikörper (Erenumab, Eptinezumab, Fremanezumab oder Galcanezumab) behandelt. Patientinnen und Patienten, die einen CGRP-Inhibitor erhielten, waren im Vergleich zu den anderen häufiger weiblich (84,2 % vs. 77,4 %) und ein größerer Anteil wies vaskuläre Risikofaktoren auf, darunter Bluthochdruck (23,9 % vs. 21,2 %), Hyperlipidämie (24,3 % vs. 20,9 %) und Diabetes mellitus (7,4 % vs. 6,4 %).

Personen, die mit der Einnahme eines CGRP-Inhibitors begonnen hatten, wiesen eine höhere Rate des primären Endpunkts auf (8,78 gegenüber 5,73 Ereignisse/1.000 Personenjahre; HR 1,44 [95 % CI: 1,31 - 1,59]). Dieses Ergebnis blieb auch nach Überlappungsgewichtung auf Basis des Propensity Scores, wodurch Versicherte mit ähnlichen Baseline-Charakteristika stärker gewichtet werden, stabil (8,77 gegenüber 6,76 Ereignisse/1.000 Personenjahre; aHR 1,26 [95 % CI: 1,10 - 1,45]). Im Hinblick auf die sekundären Endpunkte zeigte sich: Die Initiierung einer Behandlung mit einem CGRP-Inhibitor war mit einer signifikant höheren Rate ischämischer Schlaganfälle [aHR 1,26 (95 % KI: 1,07 - 1,49)] assoziiert, jedoch nicht mit den vier anderen sekundären Endpunkten. Der

Falsifikationsendpunkt fiel wie angenommen negativ aus.

In Gesamtschau wertet die Forschungsgruppe ihre Ergebnisse als signifikanten Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse nach Beginn einer CGRP-hemmenden Therapie, das Ausmaß der Risikoerhöhung sei jedoch als gering einzuschätzen. Als mögliche Erklärung für den beobachteten Zusammenhang werden mehrere Hypothesen angeführt: Die Hemmung der CGRP-Aktivität könne das vaskuläre Risiko möglicherweise durch die Induktion von Vasospasmen erhöhen – ein Pathomechanismus, der auch im Kontext der Triptane diskutiert wird. Auch könnten CGRP-Hemmer eine Hypertonie auslösen oder verstärken. Ebenso könnte aber auch ein „Verschreibungs-Bias“ zu dem Ergebnis geführt haben, weil die bisher nicht klar mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziierten CGRP-Hemmer womöglich eher kardiovaskulär vorbelasteten Erkrankten verschrieben wurden. Zuletzt ist auch die Schwere der Migräne selbst mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, beeinflusst aber gleichzeitig auch die Wahrscheinlichkeit der Verschreibung eines CGRP-Hemmers. Zwar wurden die statistischen Methoden in der vorliegenden Studie mit dem Ziel der Berücksichtigung bereits vor Therapiebeginn bestehender kardiovaskulärer Risikofaktoren angepasst, jedoch gehen die Autorinnen und Autoren davon aus, dass auch nicht-gemessene Baseline-Faktoren zwischen den beiden Gruppen divergiert haben, sodass die erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse nicht ohne Weiteres kausal auf die CGRP-Hemmer zurückgeführt werden kann.

[1] Lusk JB, Wilson LE, Moore C et al. Calcitonin Gene-Related Peptide Inhibitors and Cardiovascular Events in Patients With Migraine: A Retrospective, Observational Cohort Study. *Neurology*. 2026 Feb 10;106(3):e214479.

<https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.000000000214479>