

Monoklonale Antikörper und „Small Molecules“ zur Prophylaxe von Migräneanfälle

27. September 2019 - Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor stellen bei 70% der Migränepatienten, die auf diese Therapie ansprechen und bei denen bislang keine andere Therapie half, eine effektive Behandlungsmöglichkeit dar. Die Zahl der Migräneanfälle kann durch sie deutlich gesenkt werden.

Doch trotz guter Wirkung und Verträglichkeit sollten sie nach Ansicht der Experten nicht bei allen Patienten eingesetzt werden. Für Non-Responder und Patienten, bei denen medizinische Gründe gegen den Einsatz der Antikörper sprechen, gibt es bislang keine Therapieoption. Vielversprechend ist nun die Entwicklung eines „kleinen“ CGRP-Antagonisten.

[Pressemitteilung zum Download](#)

Ein wesentlicher Fortschritt in der Migräneprophylaxe ist die Entwicklung von Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor. In großen randomisierten Studien wurden Erenumab [1, 2], Eptinezumab [3], Fremanezumab [4, 5, 6] und Galcanezumab [7, 8] untersucht. Die entsprechenden Substanzen werden entweder einmal monatlich oder alle drei Monate subkutan injiziert. Für alle Substanzen liegen in der Zwischenzeit die Ergebnisse großer Phase-3-Studien vor. Im Mittel kommt es zu einer Reduktion der Migränetage pro Monat von 2,8 bis 4,7 Tagen verglichen mit Placebo, wobei die Reduktion dort bis 3,2 Tage beträgt. Die Antikörper waren auch im Hinblick auf andere Zielparameter dem Placebo überlegen, wie beispielsweise die Verbesserung der Lebensqualität und Reduktion der Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung von Migräneattacken.

Allerdings gibt es eine Einschränkung: Etwa 30% der Patienten sind sogenannte initiale Nonresponder, d.h. sie sprechen von vornherein nicht auf die Therapie an. Die Gründe dafür sind noch völlig ungeklärt. Ob ein Patient ein „Responder“ oder „Non-Responder“ ist, zeigt sich relativ schnell. „Die Wirkung der Antikörper setzt relativ schnell ein, sodass nach 4 Wochen erresen werden kann, ob die Therapie wirkt oder nicht“, erklärt Professor Dr. Hans-Christoph Diener, Pressesprecher der DGN. „Die gute Nachricht: Wenn die Patienten auf die Therapie ansprechen, was bei der großen Mehrheit der Fall ist, sind die Antikörper sehr wirksam und gut verträglich, und zwar auch, wenn die bisherigen Medikamentenklassen zur Prophylaxe nicht gewirkt hatten oder nicht vertragen wurden. Die Antikörper haben das Therapiespektrum für die Prophylaxe der Migränetherapie also sinnvoll erweitert“, so der Experte.

Bei welchen Patienten sollte die Antikörpertherapie nicht eingesetzt werden?

Im Moment wird empfohlen, die Therapie für einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten durchzuführen und dann auszusetzen und zu beobachten, ob eine Fortsetzung der Prophylaxe notwendig ist. Die Verträglichkeit der monoklonalen Antikörper ist deutlich besser als der bisherigen Migräneprophylaktika. Die häufigsten beklagten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle und Obstipation. „In den Zulassungsunterlagen gibt es aktuell nur wenige Gegenanzeigen (z.B. Schwangerschaft)“, erklärt Prof. Diener, führt aber einschränkend hinzu: „Orientiert man sich allerdings am Wirkungsmechanismus der monoklonalen Antikörper, sollten auch Patienten besser nicht behandelt werden, bei denen eine Blockade von CGRP möglicherweise zu Nebenwirkungen führen könnte: Dies sind Patienten mit schwerwiegenden vaskulären

Erkrankung, Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen und Patienten mit Wundheilungsstörungen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte nur ein Antikörper gegeben werden, der einmal monatlich injiziert wird, denn die Placenta wird ab dem 4. Monat durchlässig für Antikörper.“

DGN und DMKG erarbeiten eine Leitlinie zum Einsatz der Antikörper

Aufgrund der hohen Kosten hatte der Gemeinsame Bundesausschuss die Anwendung der monoklonalen Antikörper ohnehin stark eingeschränkt. Im Moment können sie zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen nur bei Patienten verordnet werden, bei denen mindestens vier der bisher zugelassenen Migräneprophylaktika nicht wirksam waren, nicht vertragen wurden oder wenn Kontraindikationen bestehen. Bei Patienten mit chronischer Migräne muss auch ein Therapieversuch mit Onabotulinumtoxin A erfolgt sein (bekannt als „Botox-Spritzen“). Die DGN und DMKG werden in Kürze Leitlinien zum Einsatz der monoklonalen Antikörper vorlegen.

Und was, wenn auch die Antikörper nicht wirken?

Letztlich sprechen 30% der Patienten auf die Antikörpertherapie nicht an und sind damit gegenüber allen Behandlungen therapieresistent. Ebenso wenig haben die Migränepatienten eine Behandlungsoption, bei denen die Antikörper zwar wirken würden, aber aus medizinische Gründen lieber nicht eingesetzt werden sollten. Nun gibt es aber auch für diese Patientengruppen einen Hoffnungsschimmer: Eine neue Entwicklung ist Atogepant, ein „kleiner“ CGRP-Antagonist (sogenanntes „small molecule“), der oral gegeben wird [9]. In einer Dosisfindungsstudie mit einer Dosis von 1 x10 mg bis 2 x 60 mg war die Substanz besser wirksam als Placebo. Phase-3-Studien werden im Moment durchgeführt. Bei einem Patienten kam es allerdings zu erhöhten Leberwerten. Es bleibt abzuwarten, ob das ein Einzelfall bleibt oder ob sich das wie bei der Entwicklung von anderen CGRP-Antagonisten vor einigen Jahren zu einer substanzspezifischen, unerwünschten Nebenwirkung ausweitet, die letztlich sogar zur Einstellung der Studien führte.

Literatur

[1] Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *The New England journal of medicine*. 2017;377(22):2123-32.

[2] Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018;392(10161):2280-7.

[3] Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia*. 2019;39(9):1075-85.

[4] Ferrari MD, Diener HC, Ning X et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019.

[5] Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;319(19):1999-2008.

[6] Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *The New England journal of medicine*. 2017;377(22):2113-22.

[7] Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q et al. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1080-8.

[8] Skljarevski V, Matharu M, Millen BA et al. 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.

[9] Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert opinion on investigational drugs*. 2019;28(6):555-67.