Studien zu neuen Kopfschmerzmitteln bei Kindern – Fragen und Probleme

Sowohl die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA als auch die europäische Zulassungsbehörde EMA fordern bei der Entwicklung und Zulassung neuer Medikamente, dass deren Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie die Sicherheit auch an Kindern (6 bis 12 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 18 Jahre) untersucht wird. Dies ist eine legitime Forderung, da es für viele der zugelassenen Medikamente keine Daten für diese Altersgruppen gibt und daher die Behandlung in aller Regel off-label erfolgt. Die Forderung, auch Kinder und Jugendliche in randomisierte Therapiestudien einzuschließen, stößt aber auf eine Reihe von methodischen und ethischen Problemen.

Placeboeffekt bei Kindern und Jugendlichen

In der Therapie von Schmerzen und Kopfschmerzen zeigen fast alle bisher durchgeführten und publizierten Studien, dass Kinder und Jugendliche einen deutlich höheren Placeboeffekt aufweisen als Erwachsene [1]. Der Placeboeffekt nimmt fast linear vom 6. bis zum 18. Lebensjahr ab und erreicht ab dem 16. Lebensjahr etwa den Effekt wie er bei Erwachsenen beobachtet wird. Dieses Problem wurde erneut bei einer im New England Journal of Medicine publizierten Studie evident [2]. Die CHAMP-Studie schloss 361 Patienten im Alter zwischen 8 bis 17 Jahren mit Migräne ein und randomisierte sie in einem Verhältnis von 2:2:1 zu einer Therapie mit Amitriptylin, Topiramat oder Placebo [3]. Die Effektivitätsparameter, nämlich eine Responderrate von 50 % (Reduktion der Kopfschmerztag um mindestens 50 % pro Monat) oder mehr, wurde bei 52 % der Jugendlichen in der Amitriptylin-, bei 55 % in der Topiramat- und bei 61 % in der Placebogruppe erreicht. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant und die Studie wurde daher nach einer Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen. Die Placeborate von 61 % ist exorbitant hoch. Üblicherweise werden in Studien zur medikamentösen Prophylaxe der Migräne bei Erwachsenen Placeboraten von etwa 30 % beobachtet [4]. Die Studie impliziert also leider keineswegs, dass Amitriptylin und Topiramat bei der Prophylaxe der Migräne bei Jugendlichen nicht wirksam ist, sondern lediglich, dass sich aus methodischen Gründen kein Unterschied zu Placebo zeigt.

CGRP-Antikörper und kindliche Migräne

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie in der Migräne [5]. Daher wurden vier monoklonale humanisierte Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor entwickelt und in der Prophylaxe der Migräne des Kopfschmerzes untersucht. Alle Substanzen waren

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Seniorprofessur für klinische Neurowissenschaften,
Universitätsklinikum Essen
E-Mail: h.diener@uni-essen.de

im Vergleich zu Placebo in der Prophylaxe der Migräne wirksam [6]. Derzeit laufen große Phase-III-Studien, um dieses Ergebnis zu validieren. Wie erwähnt, verlangen sowohl die US-amerikanische als auch die europäische Zulassungsbehörde jetzt auch Zulassungsstudien bei Kindern im Alter zwischen 6 bis 12 Jahren. Diese Anforderung ist aus vielen Gründen methodisch nicht umsetzbar und ethisch fragwürdig. Es finden sich fast ubiquitär im Körper und insbesondere im Gehirn CGRP-Rezeptoren, wobei bei vielen dieser Rezeptoren nicht bekannt ist, welche Funktion sie exakt vermitteln. Daher ist ethisch nicht vertretbar, humanisierte monoklonale Antikörper mit einer langen Wirkdauer von vier Wochen oder sogar drei Monaten bei einem Kind zu indizieren, dessen Gehirn sich noch in der Entwicklung befindet. Darüber hinaus werden wohl Eltern nicht bereit sein, einer Behandlung ihres Kindes mit Migräne mit einem Biological zuzustimmen, insbesondere wenn dieses subkutan injiziert werden muss. Bei Kindern sollten generell in der Regel keine medikamentösen Maßnahmen zur Migräneprophylaxe erfolgen, sondern alle nicht medikamentösen Optionen ausgeschöpft werden. Ob sich die europäische und die US-amerikanische Zulassungsbehörde letztendlich davon überzeugen lassen, auf Studien mit CGRP-Antikörpern bei Kindern zu verzichten, ist noch nicht bekannt.

Hans-Christoph Diener

Referenzen

1. Richer L et al. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4: Cd005220
2. Hershey AD et al. Headache 2013; 53 (5): 799 – 816
3. Powers SW et al. Headache. 2016; 56 (5): 859 – 70
4. Meissner K et al. JAMA internal medicine 2013; 173 (21): 1941 – 51
5. Goadsby PJ, Edvinsson L Cephalalgia. 1991; 11 Suppl 11: 3 – 4
6. Diener H et al. Lancet neurology. 2015; 14 (10): 12