

Migräneprophylaxe durch CGRP-Signalweg-Blockade in Phase-III-Studie bestätigt

Der an den Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-Rezeptor bindende monoklonale Antikörper Erenumab hat sich in klinischen Studien zur Migräneprophylaxe bewährt. Die Ergebnisse einer doppelblinden Phase-III-Studie bestätigen Wirksamkeit und gute Verträglichkeit.

Das zunehmende Verständnis der Migräne-Pathophysiologie hat auch zur Entwicklung neuer, spezifisch wirksamer Migräneprophylaktika beigetragen. Einen Fokus bildete dabei der Signalweg des während einer Migräneattacke aus perivaskulären Trigeminusfasern vermehrt freigesetzten Calcitonin gene-related peptide (CGRP). Dieses Neuropeptid spielt eine wichtige Rolle bei der Erweiterung arterieller Blutgefäße im Gehirn. In mehreren Studien hat sich der spezifisch an den CGRP-Rezeptor bindende monoklonale Antikörper Erenumab als brauchbarer Kandidat für die Migräneprophylaxe erwiesen. Nun standen Wirksamkeit und Sicherheit in einer konfirmatorischen Phase-III-Studie auf dem Prüfstand.

In die international durchgeführte randomisierte Doppelblindstudie wur-

den 955 Patienten mit episodischer Migräne einbezogen, die einmal pro Monat subkutan 70 oder 140 mg Erenumab oder Placebo erhielten. Primäres Studienziel war die Veränderung der durchschnittlichen Migränetage pro Monat zwischen Studienbeginn und den Monaten 4–6.

In dieser Zeit fiel die Anzahl der monatlichen Migränetage von anfangs durchschnittlich 8,3 in der Gesamtkohorte um 3,2 in der 70 mg-Gruppe und um 3,7 in der 140 mg-Gruppe verglichen mit 1,8 Tagen in der Placebo-Gruppe (jeweils $p < 0,001$ für beide aktive Therapien im Vergleich zu Placebo). Auch die sekundären Endpunkte wie die mehr als 50 %-ige Reduktion der Migränetage pro Monat, dem Rückgang der Tage, an denen akut wirksame Migränetherapeutika benötigt wurden, und den migräne-

assoziierten physischen Einschränkungen gingen in den beiden Verumgruppen mit $p < 0,001$ signifikant gegenüber Placebo zurück, jeweils ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen der 70- und der 140 mg-Gruppe. Das Sicherheitsprofil des monoklonalen Antikörpers war sehr gut, die Rate schwerer Nebenwirkungen beider Verumdosierungen lag auf Placeboniveau, Laborparameter wie Leber- und Nierenwerte zeigten im Vergleich zu Placebo keine Veränderungen.

Fazit: Der monoklonale anti-CGRP-Rezeptor-Antikörper Erenumab einmal monatlich subkutan gegeben reduziert die Zahl der Migränetage und den Verbrauch von Akuttherapeutika bei Patienten mit episodischer Migräne signifikant im Vergleich zu Placebo bei guter Verträglichkeit. Nun soll der über sechs Monate hinausgehende Langzeiteffekt untersucht werden.

Dr. Barbara Kreutzkamp

Goadsby PJ et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123–32

Neuer CGRP-Antikörper beugt auch chronischer Migräne vor

Der Antikörper Fremanezumab kann Kopfschmerzen bei chronischer Migräne wirksam verhindern. In der Phase-III-Studie HALO-CM ging die Zahl der monatlichen Kopfschmerztage um mehr als 4 zurück. Dafür genügte eine einzige Injektion im Quartal.

Der vom Unternehmen Teva entwickelte CGRP-Antikörper Fremanezumab war in der Studie HALO-CM bei 1.130 Patienten mit chronischer Migräne geprüft worden. Jeweils ein Drittel der Betroffenen bekam zu Beginn eine einzelne Dreimonatsdosis mit 675 mg Fremanezumab subkutan injiziert, es folgte nach vier und acht Wochen je eine Injektion mit Placebo. Ein weiteres Drittel erhielt eine Startdosis mit ebenfalls 675 mg sowie zwei weitere Injektionen mit 225 mg nach vier und acht Wochen; die

übrigen mussten sich mit drei monatlichen Placeboinjektionen begnügen.

In den 28 Tagen vor der ersten Injektion hatten die Studienteilnehmer im Mittel rund 13 Kopfschmerztage und knapp über 16 Migränetage. Als Kopfschmerztage definierten die Studienautoren solche Tage, in denen die Schmerzen über mindestens vier Stunden hinweg anhielten oder in denen Akutmedikamente gegen Migräne genommen werden mussten. In ähnlicher Weise charakterisierten sie Migränetage, nur

dass hier die Stärke der Schmerzen keine Bedeutung hatte, dafür mussten die Kriterien für eine Migräneattacke oder eine wahrscheinliche Attacke erfüllt sein.

Als primären Endpunkt wählten die US-Forscher die Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage gegenüber dem Ausgangszustand. Diese betrug 4,3 mit der Quartalsdosis Fremanezumab und 4,6 Tage mit der monatlichen Behandlung, aber lediglich 2,5 Tage mit Placebo. Beide Fremanezumab-Dosierungen waren damit signifikant wirksamer als Placebo.

Schauten sich die Schmerzforscher die Reduktion der monatlichen Migränetage an, so betrug diese im Mittel 4,9 und 5,0 Tage mit der vierteljährlichen und monatlichen Behandlung, aber nur 3,2 Tage unter Placebo. Auch hier erwiesen sich die Differenzen zu Placebo als statistisch belastbar.