

Therapie der akuten Migräneattacke mit dem oralen CGRP-Rezeptorantagonisten Ubrogapant

Schmerz und Begleitsymptome gebessert

Fragestellung: Wie wirksam ist der orale CGRP-Rezeptorantagonist Ubrogapant bei der akuten Migräneattacke?

Hintergrund: Für die Behandlung akuter Migräneattacken stehen Analgetika, nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und insgesamt sieben Triptane zur Verfügung. Letztere sind allerdings bei Patienten mit schwerwiegenden vaskulären Erkrankung kontraindiziert, da sie vasokonstriktive Eigenschaften aufweisen. Daher war es notwendig, neue Migränemittel zu entwickeln, die keine vasokonstriktiven Eigenschaften haben und bei Patienten mit Kontraindikation für Triptane eingesetzt werden können. Eines dieser Medikamente ist Ubrogapant, ein oraler CGRP-Rezeptorantagonist.

Patienten und Methodik: Bei der ACHIEVE-II-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten, die pro Monat zwischen zwei und acht Migräneattacken mit oder ohne Aura hatten. Verglichen wurde Ubrogapant (25 und 50 mg) mit Placebo. Behandelt wurde je eine Migräneattacke mit einer mittelschweren oder schweren Schmerzintensität. Die beiden primären Endpunkte waren Schmerzfreiheit nach zwei Stunden und die Abwesenheit des am meisten beeinträchtigenden Begleitsymptoms der Migräne zwei Stunden nach Einnahme der Studienmedikation.

Lipton RB, Dodick DW, Ailani J et al. Effect of ubrogapant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: The ACHIEVE II randomized clinical trial. JAMA 2019; 322: 1887–98

beeinträchtigenden Begleitsymptoms der Migräne zwei Stunden nach Einnahme der Studienmedikation.

Ergebnisse: Für die Studie wurden 1.686 Patienten randomisiert, die entweder 50 mg Ubrogapant, 25 mg Ubrogapant oder Placebo erhielten.

Das mittlere Alter betrug 41,5 Jahre und 90 % der Patienten waren Frauen. Die Migräne bestand seit durchschnittlich 19 Jahren, die mittlere Zahl der Migräneattacken pro Monat betrug 4,5. Die übliche Behandlung der Migräneattacken erfolgte bei den meisten Patienten mit NSAR oder Triptanen. 23 % der behandelten Patienten berichteten, dass bei Ihnen Triptane normalerweise nicht sehr gut wirksam seien. 42 % der Patienten hatten keine Erfahrung mit Triptanen. Den primären Endpunkt schmerzfrei nach zwei Stunden erreichten 101 von 464 Teilnehmern (21,8 %) in der Gruppe, die 50 mg Ubrogapant erhielt. Mit 25 mg Ubrogapant waren es 90 von 435 Patienten (20,7 %) und mit Placebo 65 von 456 Patienten (14,3 %). Der absolute Unterschied versus Placebo betrug für die 50-mg-Dosis von Ubrogapant 7,5 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 2,6–12,5 %, $p=0,01$) und für die 25-mg-Dosis 6,4 % (95 %-KI 1,5–11,5 %, $p=0,03$).

Das am häufigsten genannte Begleitsymptom, das zu einer Beeinträchtigung führte, war bei 56 % der Patienten Lichtempfindlichkeit und bei 25 % Lärmempfindlichkeit. Bei den übrigen Patienten war es Übelkeit. Die Abwesenheit dieser Symptome nach zwei Stunden berichteten 180 von 463 Studienteilnehmern (38,9 %) in der 50-mg-Gruppe, 148 von 434 Patienten (34,1 %) in der 25-mg-Gruppe und 125 von 456 Patienten (27,4 %) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied gegenüber Placebo war nur für die hohe Dosis von Ubrogapant signifikant.

Die Verträglichkeit des oralen CGRP-Rezeptorantagonisten war gut. Die Nebenwirkungsrate betrug 12,9 % mit 50 mg Ubrogapant, 9,2 % mit 25 mg Ubrogapant und 10,2 % mit Placebo. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Schlussfolgerung: Ubrogapant zeigte bei Patienten mit akuter Migräneattacke eine gute Wirksamkeit auf Schmerzen und das am stärksten beeinträchtigende Begleitsymptom, bei einer Verträglichkeit auf Placeboniveau.

– Kommentar von Hans-Christoph Diener, Essen

Die wichtigsten Zielgruppen wurden nicht untersucht

Schon vor mehr als 15 Jahren wurden die ersten CGRP-Antagonisten zur Behandlung von akuten Migräneattacken entwickelt [1]. Diese Substanzen erreichten nicht die Klinik, da sie entweder oral schlecht resorbiert wurden oder bei häufiger Anwendung zu Leberschäden führten. Jetzt wird eine neue Generation von CGRP-Rezeptorantagonisten entwickelt, bei denen es bisher keine Signale für eine Leberschädigung gibt. Allerdings gibt es bisher keine Sicherheitsdaten bei regelmäßiger Einnahme. Ubrogapant ist eine dieser Substanzen, die in der vorliegenden Studie ihre Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken im Vergleich zu Placebo gezeigt hat. Die Verträglichkeit ist sehr gut. Ubrogapant hat ebenso viele Nebenwirkungen wie Placebo. In indirekten Vergleichen ist Ubrogapant aber deutlich weniger wirksam als die Triptane [2]. So liegt hier der therapeutische Gewinn der 50-mg-Dosis Ubrogapant im Vergleich zu Pla-

cebo bei 7,5 % während der therapeutische Gewinn bei den gut wirksam Triptanen bei 28–40 % liegt [2]. Eine mögliche Anwendung der Gepante wie Ubrogapant oder Rimegepant [3] läge in der Patientengruppe, die Kontraindikation für die Einnahme von Triptanen hat. Diese Gruppe wurde aber in dieser Studie nicht untersucht. Eine weitere potenzielle Gruppe sind Patienten, bei denen nachweisbar Triptane nicht wirksam sind. Auch diese Gruppe wurde hier nicht gezielt untersucht. Damit sind die beiden wichtigsten Gruppen, die für eine Behandlung mit Ubrogapant infrage kämen, nicht untersucht worden.

Referenzen

1. Olesen J et al. N Engl J Med 2004; 350: 1104–10
2. Tfelt-Hansen P et al. Drugs 2000; 60: 1259–87
3. Croop R et al. Lancet 2019; 394: 737–45