

Eptinezumab als erster intravenöser Anti-CGRP-Antikörper

Annika Harsch, Stuttgart

Der erste intravenös applizierbare Anti-CGRP-Antikörper Eptinezumab ist seit September 2022 in Deutschland verfügbar und das AMNOG-Verfahren ist mittlerweile abgeschlossen. In einer Pressekonferenz der Firma Lundbeck erläuterten Experten die Historie der Anti-CGRP-Antikörper in der Migränetherapie, Studiendaten von Eptinezumab sowie die Umsetzung einer Eptinezumab-Therapie in der Praxis.

In den letzten Jahren haben monoklonale Antikörper ihren Platz in der Migräneprophylaxe und -therapie erobert. Mit Eptinezumab (Vyepiti®) steht nun der vierte monoklonale Antikörper in Deutschland zur Verfügung, der sich gegen CGRP (Calcitonin gene-related peptide) richtet und zur intravenösen Anwendung bestimmt ist. Zugelassen ist Eptinezumab zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat. Die Zulassung basiert auf den beiden Placebo-kontrollierten Studien PROMISE-1 und PROMISE-2 [1, 4].

Von Analgetika über Triptane zu monoklonalen Antikörpern

In seinem Beitrag über die Historie der Migränetherapie betonte Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen, dass die Migräne lange Zeit als psychische Erkrankung betrachtet wurde. Ein Meilenstein in der Therapie der Migräne war die Zulassung der ersten Triptane in den 90er-Jahren, die als Serotonin-Rezeptoragonisten wirken und von denen in Deutschland aktuell sieben zugelassen sind. „Ich kann mich erinnern, als ich anfang, die Triptane einzusetzen, dass die Patienten häufig gesagt haben: Da wird ein Schalter umgelegt“, betonte Diener. Zuvor waren Migräne-Patienten häufig mit Analgetika oder Mutterkornalkaloiden behandelt worden. Später wurde auch das Neuropeptid CGRP als an der Migräneentstehung beteiligter Botenstoff

identifiziert. In der Folge entstand die erste Publikation zum Nachweis der CGRP-Hemmung als Therapiemöglichkeit der akuten Migräneattacke [5] und die Zulassung des ersten monoklonalen Antikörpers Erenumab im Jahr 2018. Mittlerweile sind mit den drei subkutan applizierbaren Antikörpern Fremanezumab, Galcanezumab, Erenumab und mit dem intravenösen Eptinezumab insgesamt vier monoklonale Antikörper zur Migräneprophylaxe zugelassen, die alle am CGRP-Signalweg eingreifen und die nachgeschalteten vasodilatatorischen Vorgänge hemmen (Abb. 1).

Wirksamkeit von Eptinezumab

Die empfohlene Dosis von Eptinezumab beträgt 100 mg alle zwölf Wochen als Infusion. Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen Antikörpers konnten bereits in den beiden Zulassungsstudien gezeigt werden, bei denen Eptinezumab eine signifikante Reduktion der monatlichen Migränetage sowohl bei episodischer [1] als auch bei chronischer Migräne [4] erzielte.

Eine Migräne gilt dann als chronisch, wenn die Kopfschmerzen an mehr als 15 Tagen pro Monat auftreten. Für die Betroffenen entsteht ein hoher Leidensdruck. „Wir wissen, dass etwa 1,2% der Bevölkerung eine chronische Migräne haben“, betonte Diener die Bedeutung der neuen Therapieform insbesondere für diese Patientengruppe und erwähnte im gleichen Zug die Wirksamkeit von

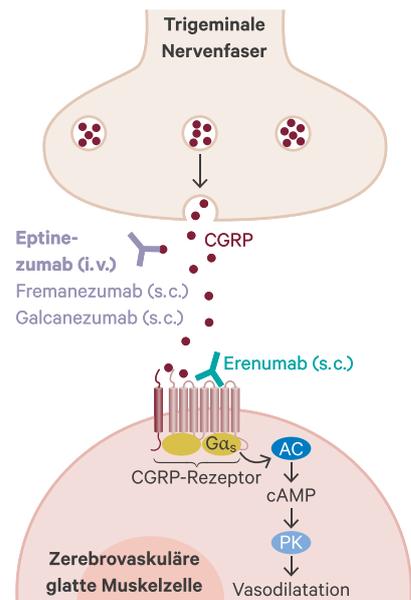


Abb. 1. Wirkungsmechanismus der Anti-CGRP- und Anti-CGRP-Rezeptor-Antikörper. AC: Adenylatcyclase; cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat; CGRP: Calcitonin Gene-related Peptide; i.v.: intravenös; PK: Proteinkinase; s.c.: subkutan. Modifiziert nach [3].

Eptinezumab bei Medikamentenübergebrauch. Auch bei therapierefraktären Patienten, die zuvor nicht von konventionellen Therapien profitierten, konnten Anzahl und Schweregrad von Migräneattacken durch Eptinezumab gegenüber Placebo reduziert werden [2].

„Keine Angst vor der Verordnung von Antikörpern“

Für die Bedeutung von Eptinezumab in der Praxis erläuterte Dr. med. Astrid Gendolla, Essen, verschiedene Patientenfälle. Verabreicht werden kann der CGRP-Antikörper dann, wenn die Patienten mindestens vier Tage im Monat eine Migräneattacke erleiden und für eine Antikörpertherapie infrage kommen. Dabei müssen die Ärzte patientenindividuell und unter Beachtung des allgemeinen Wirtschaftlichkeitsgebots entscheiden. Hier lautete Gendollas Appell: „Keine Angst vor der Verordnung von Antikörpern.“ Sie hob jedoch auch hervor, dass eine gute Dokumentation dafür essenziell ist.

Die intravenöse Gabe von Eptinezumab geht mit einem erhöhten Zeit- und Platz-

aufwand einher. Im sonst oft stressigen Praxisalltag bestehe allerdings der Vorteil, dass der Patient häufiger gesehen wird und somit eine gezieltere Therapieüberwachung stattfinden kann, betont Gendolla. Der Patient könne nach der Infusion wieder ungestört nach Hause gehen und es müsse keine zusätzliche Überwachung stattfinden.

Ausblick

Der Antikörper Eptinezumab ist ein weiterer Baustein in der Therapie der Migräne, der vor allem durch seine Wirksamkeit bei therapierefraktären Patienten überzeugen kann. Welche Rolle Eptinezumab langfristig in der Migräne-

therapie einnimmt, wird sich zeigen. Sicher ist jedoch, dass eine komplexe und vielseitige neurologische Erkrankung wie die Migräne von umfassenden Therapiebausteinen profitiert.

Quelle

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen, Dr. med Astrid Gendolla, Essen, Presse-Talk: „Migränetherapie im Wandel: Die Zukunft beginnt jetzt“, Frankfurt/M., 23. Februar 2024, veranstaltet von der Firma Lundbeck GmbH.

Literatur

1. Ashina M, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020;40:241–54.

2. Barbanti P, et al. Effects of eptinezumab on self-reported work productivity in adults with migraine and prior preventive treatment failure in the randomized, double-blind, placebo-controlled DELIVER study. *J Headache Pain* 2022;23:153.
3. Gaul C. Fortschritte in der Kopfschmerztherapie – Einsatz von Gepanten und Ditanen in der Migränetherapie. *Psychopharmakotherapie* 2022;29:162–7.
4. Lipton RB, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020;94:e1365–77.
5. Olesen J, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104–10.

Migräne



Wirken Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor gegen komorbide Depression?

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer offenen Studie in den Niederlanden führten die monoklonalen Antikörper gegen CGRP (Calcitonin gene-related peptide) Fremanezumab und gegen den CGRP-Rezeptor Erenumab zu einer Verbesserung der depressiven Symptome bei Migränepatienten, unabhängig von der Reduktion der Migränetage pro Monat. Das Vorliegen einer Depression konnte das Ansprechen auf die Behandlung mit Erenumab vorhersagen, nicht aber mit Fremanezumab.

Es gibt eine Komorbidität zwischen der Migräne und Depressionen [1]. Menschen mit einer Depression haben ein höheres Risiko einer Migräne und Migränepatienten haben ein höheres Risiko, an einer Depression zu erkranken. Eine gleichzeitig bestehende Depression verschlechtert auch die Prognose der Migräne, geht mit häufigeren Migräneattacken einher und erhöht das Risiko der Entwicklung einer chronischen Migräne. Eine offene Studie in den Niederlanden sollte die Wirkung von monoklonalen

Antikörpern gegen CGRP auf depressive Symptome bei Menschen mit einer Migräne untersuchen, um zu klären, ob depressive Symptome das Ansprechen auf die Migräneprophylaxe voraussagen.

Patienten und Methodik

In diese offene Studie wurden Patienten mit Migräne eingeschlossen, die im Kopfschmerzzentrum in Leiden mit Erenumab oder Fremanezumab zur Migräneprophylaxe behandelt wurden. Die Patienten füllten täglich ein elek-

tronisches Kopfschmerz-Tagebuch aus. Eine Kontrollgruppe ohne Therapie mit monoklonalen Antikörpern wurde ebenfalls einbezogen. Depressive Symptome wurden mit dem Depressionsteil der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) und mit der Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) erfasst. Dabei handelt es sich um Patientenfragebögen, von denen der HADS-D spezifischer für depressive Symptome ist als der CES-D. Die Skalen wurden zu Beginn der Studie und nach drei Monaten erhoben. Zunächst wurden die Auswirkungen der Behandlung auf die Verringerung der HADS-D- und CES-D-Werte bewertet, wobei die Verringerung der Depressionswerte als abhängige Variable und die Verringerung der monatlichen Migränetage (MMD) und die Behandlung mit Anti-CGRP-Medikamenten als unabhängige Variablen dienten. Danach wurde eine Depression als Prädiktor für das Ansprechen auf die Behandlung untersucht, wobei die absolute Reduktion der MMD als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, MMD, aktive Depression, Auswirkungen, Stress und Kontrollüberzeugung als unabhängige Variablen dienten.