

Migräne



Eptinezumab versus Placebo zur Prophylaxe der chronischen Migräne (PROMISE-2)

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

Bei Patienten mit chronischer Migräne sind die Dosierungen Eptinezumab 100 mg und 300 mg intravenös alle drei Monate im Vergleich zu Placebo mit einer signifikanten Reduktion der Migränetage pro Monat assoziiert. Eptinezumab wird gut vertragen.

Etwa 1% der Bevölkerung leidet unter einer chronischen Migräne. Die Definition der chronischen Migräne setzt eine Migräne als primäre Kopfschmerzkrankung voraus. Von mehr als 15 Kopfschmerztagen im Monat müssen mindestens acht Tage die Kriterien einer Migräne erfüllen. In Deutschland werden zur medikamentösen Prophylaxe der chronischen Migräne Topiramate und OnabotulinumtoxinA empfohlen [3]. Bei Patienten, bei denen diese therapeutischen Ansätze nicht wirksam sind, besteht die Notwendigkeit einer alternativen Therapie. Eptinezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen CGRP, der im Gegensatz zu den anderen mo-

noklonalen Antikörpern, die subkutan verabreicht werden, alle drei Monate intravenös appliziert wird. Eptinezumab ist in den USA zur Migräneprophylaxe zugelassen.

Studiendesign

Die PROMISE-2-Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase-III-Studie. Erwachsene mit chronischer Migräne erhielten nach dem Zufallsprinzip Eptinezumab 100 mg i. v., Eptinezumab 300 mg i. v. oder Placebo an Tag 0 und in der 12. Woche. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der mittleren Zahl der monatlichen Migränetage (MMD) über die Wochen 1 bis 12 gegenüber dem Ausgangswert.

Ergebnisse

Die Patienten (n = 1072) waren im Mittel 40 Jahre alt und 88% waren Frauen. Die Migräne bestand im Mittel seit 18 Jahren und die chronische Migräne bestand im Mittel seit 11,8 Jahren. Die durchschnittliche Zahl der Kopfschmerztage pro Monat betrug 20,5 und die durchschnittliche Zahl der Migränetage 16,1. Die Kriterien für einen Kopfschmerz durch Übergebrauch von Medikamenten erfüllten 40% der Patienten. Die Behandlung mit Eptinezumab 100 oder 300 mg war mit einer signifikanten Verringerung der MMD über die Wo-

chen 1 bis 12 im Vergleich zu Placebo verbunden (Placebo -5,6; 100 mg -7,7; p < 0,0001 vs. Placebo; 300 mg -8,2; p < 0,0001 vs. Placebo).

Eine Abnahme der MMD um mindestens 50% (50%-Responderrate) erfuhr 39,3% mit Placebo, 57,6% mit 100 mg und 61,4% mit 300 mg Eptinezumab.

Behandlungsbezogene unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichteten 43,5% (100 mg), 52,0% (300 mg) und 46,7% (Placebo) der Patienten. Eine Nasopharyngitis war die einzige Nebenwirkung, die bei > 2% der mit Eptinezumab behandelten Patienten und mit einer um > 2 Prozentpunkte höheren Inzidenz als mit Placebo auftrat (6% Placebo, 5,3% 100 mg und 9,4% 300 mg Eptinezumab).

Kommentar

Mittlerweile liegen die Ergebnisse für alle monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor zum Einsatz bei Patienten mit chronischer Migräne vor [1, 4, 5]. Diese Patientenpopulation hat den höchsten Therapiebedarf. Das gilt insbesondere dann wenn ein Kopfschmerz durch Übergebrauch von Medikamenten vorliegt; wenn bei diesen Patienten medikamentöse Maßnahmen versagen, muss eine Medikamentenpause eingelegt werden, die bei einem Teil der Patienten einen tagesklinischen oder stationären Aufenthalt erforderlich macht [2].

Die vorliegende Studie zeigt eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat unter beiden Dosierungen von Eptinezumab im Vergleich zu Placebo. Der therapeutische Gewinn bezüglich der 50%-Responderrate liegt bei 20 Prozentpunkten. Besonders eindrucksvoll war die Tatsache, dass die Wirkung sehr rasch einsetzte. Dies beruht sehr wahrscheinlich darauf, dass Eptinezumab intravenös appliziert wird und daher auch sofort wirken kann. Die Ergebnisse der PROMISE-2-Studie für die Untergruppe der Patienten mit Dauerkopfschmerzen

Tab. 1. Studiendesign PROMISE-2 [nach Lipton et al. 2020]

Erkrankung	Chronische Migräne
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, Phase III
Behandelte Patienten	1072
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Eptinezumab 100 mg ■ Eptinezumab 300 mg ■ Placebo an Tag 0 und in Woche 12
Primärer Endpunkt	Veränderung der mittleren Zahl der monatlichen Migränetage (MMD)
Sponsor	Alder Biopharmaceuticals, Inc
Studienregisternummer	NCT 02974153 (ClinicalTrials.gov)

durch Übergebrauch von Medikamenten werden getrennt publiziert.

Quelle

Lipton RB, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020;94:e1365–e77.

Literatur

1. Detke HC, et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018;91:e2211–e21.
2. Diener HC, et al. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 2015;14:12.
3. Diener HC, et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie

[https://www.dgn.org/leitlinien]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2018.

4. Silberstein SD, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2113–22.
5. Tepper S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16:425–34.

Schizophrenie

Wirksamkeit von Lumateperon in der Akuttherapie

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Lumateperon ist eine neuartige Antipsychotikum mit modulierenden Effekten auf die Serotonin-, Dopamin- und Glutamat-Neurotransmission bei weitgehend fehlender Interaktion mit histaminergen und muskarinergen Rezeptorsystemen. In einer Phase-III-Studie zur antipsychotischen Akuttherapie erwies sich Lumateperon gegenüber Placebo als wirksam und sicher. Daten zur Langzeitanwendung fehlen noch.

Antipsychotika sind unverzichtbare Arzneimittel für die Schizophrenie-Therapie, die vor allem belastende Positivsymptome wie Halluzinationen und Wahn wirksam bekämpfen. Negativsymptome sowie Beeinträchtigungen bei Kognition und Sozialfunktion werden dagegen mit den bisher verfügbaren Substanzen noch nicht ausreichend adressiert.

Differenzierter sieht es beim Nebenwirkungsspektrum aus. Bei einigen Substanzen herrschen unerwünschte Effekte bei Motorik und Prolactin-Spiegel vor, bei anderen Gewichtszunahme und ungünstige Einflüsse auf kardiometabolische Parameter. Gerade in der antipsychotischen Langzeittherapie fallen solche Nebenwirkungen stark ins Gewicht und beeinflussen Morbidität und Mortalität der Schizophrenie-Patienten. Wird eine neues Antipsychotikum entwickelt, stehen vor allem die bisher noch nicht optimal abgedeckten Aspekte im Vordergrund.

Das gilt auch für den neuen Wirkstoff *Lumateperon*. Die Substanz wirkt als potenter Serotonin-5-HT_{2A}-Antagonist, als

Partialagonist an präsynaptischen Dopamin-D₂-Rezeptoren und Antagonist an postsynaptischen D₂-Rezeptoren, als D₁-rezeptorabhängiger Glutamat-Modulator und als Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Lumateperon moduliert also die Serotonin-, Dopamin- und Glutamat-Neurotransmission, interagiert aber kaum mit nebenwirkungsrelevanten histaminergen und muskarinergen Rezeptorsystemen.

In einer Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer vierwöchigen Lumateperon-Therapie bei Schizophrenie-Patienten mit einer akuten Exazerbation untersucht.

Studiendesign

In die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie waren 450 erwachsene Schizophrenie-Patienten mit einer akuten psychotischen Exazerbation einbezogen. In einer 1:1:1-Randomisierung erhielten sie 42 und 28 mg Lumateperon (in Form von 60 oder 40 mg Lumateperon-Tosylat) oder Placebo einmal täglich über vier Wochen. Primärer Studienendpunkt war die Ver-

änderung des Gesamtscores der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) von Studienbeginn bis zum Tag 28 im Vergleich zu Placebo. Wichtigster sekundärer Endpunkt war der Clinical Global Impression-Severity of Illness-Score (CGI-S).

Ergebnisse

Der PANSS-Score zu Behandlungsbeginn betrug 89,8 (Standardabweichung [SD] 10,3), der CGI-S 4,8 (0,6). Für die präspezifizierte modifizierte Intention-to-treat-Analyse der Wirksamkeit wurden die Daten von 435 Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten und von denen valide Daten aus der Baseline-Visite und mindestens einer Folgevisite vorlagen. Nach 28 Tagen hatte sich der *PANSS-Score* gegenüber dem Ausgangswert wie folgt gebessert (ausgedrückt als Least-Square-Means [LSM]):

- -14,5 mit 42 mg Lumateperon
- -12,9 mit 28 mg Lumateperon
- -10,3 mit Placebo

Das ergab für die 42-mg-Dosierung von Lumateperon eine LSM-Differenz des PANSS-Scores gegenüber Placebo (primärer Endpunkt) von -4,2 (95%-Konfidenzintervall [KI] -7,8 bis -0,6; p=0,02; Effektstärke [ES] -0,3).

Beim CGI-S ergab sich eine LSM-Differenz von -0,3 (95%-KI -0,5 bis -0,1; p=0,003; ES -0,4). Damit erfüllte die 42-mg-Dosierung bei PANSS und CGI-S die Zielvorgaben einer signifikanten Überlegenheit gegenüber Placebo.

Die Dosierung von 28 mg Lumateperon schnitt im Vergleich zu Placebo lediglich im CGI-S signifikant besser ab.