

Therapie der akuten Migräneattacke mit dem oralen CGRP-Rezeptorantagonisten Rimegepant

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

Der CGRP (Calcitonin gene-related peptide)-Rezeptorantagonist Rimegepant ist in der Behandlung akuter Migräneattacken wirksam. Die Substanz wirkt nicht nur auf Kopfschmerzen, sondern auch auf die Begleitsymptome der Migräneattacke, wie in einer Phase-III-Studie nachgewiesen wurde.

Die Therapie akuter Migräneattacken erfolgt mit Analgetika und nichtsteroidalen Antirheumatika wie Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen oder Diclofenac. Patienten, bei denen diese Medikamente nicht wirksam sind, werden mit Serotonin-1B/1D-Agonisten („Triptanen“) behandelt. Triptane sind sehr gut wirksam und haben ein gutes Sicherheitsprofil. Sie sind allerdings bei Patienten mit schwerwiegenden vaskulären Erkrankungen kontraindiziert, da sie unter anderem vasokonstriktive Eigenschaften haben. Daher war es wichtig, neue Medikamente zur Behandlung von Migräneattacken zu entwickeln, die auch bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen und vaskulären Risikofaktoren eingesetzt werden können. *Calcitonin Gene-related Peptide* (CGRP) spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne. Während akuter Migräneattacken wird CGRP ausgeschüttet. CGRP ist ein potenter Vasodilatator.

Bereits vor 15 Jahren wurden die ersten CGRP-Rezeptorantagonisten zur Behandlung von Migräneattacken entwickelt [4]. Sie waren in der Therapie akuter Migräneattacken wirksam. Eingeschränkt wurde die Weiterentwicklung zunächst dadurch, dass einige der Substanzen oral nicht gut resorbiert wurden und es bei anderen in der Langzeitanwendung zu einer Erhöhung der Leberenzyme kam. Jetzt wird eine neue Generation von CGRP-Rezeptorantago-

nisten entwickelt und in der Behandlung akuter Migräneattacken erprobt. *Rimegepant* ist eine dieser neuen Substanzen [1, 2], deren Wirksamkeit und Verträglichkeit jetzt in einer Phase-III-Studie geprüft wurde.

Studiendesign

Es handelte sich um eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit erwachsenen Patienten mit Migräne, bei denen die Erkrankung seit mindestens einem Jahr bestand und die zwischen zwei und acht Migräneattacken pro Monat hatten. Die Patienten erhielten zur Behandlung der Migräneattacke entweder 1-mal 75 mg Rimegepant oder Placebo. Mithilfe eines elektronischen Tagebuchs dokumentierten sie vor der Einnahme und bis zu 48 Stunden danach in vorgegebenen Intervallen die Schmerzstärke und das am stärksten beeinträchtigende Begleitsymptom (Lärmempfindlichkeit, Lichtscheu, Übelkeit). Der primäre Endpunkt der Studie war der Prozentsatz der Patienten, die nach zwei Stunden kopfschmerzfrei waren und nicht mehr das initial am stärksten beeinträchtigende Begleitsymptom aufwiesen.

Ergebnisse

In die Studie wurden 1186 Patienten aufgenommen, von denen 594 Rimegepant und 592 Placebo erhielten. Das mittlere Alter der Patienten betrug 40,6 Jahre und 89 % waren Frauen. Die mittlere

Zahl der Migräneattacken pro Monat betrug 4,5 bei einer durchschnittlichen Dauer unbehandelter Migräneattacken von 32 Stunden. Das am häufigsten angegebene beeinträchtigende Begleitsymptom war mit 52 % Lichtempfindlichkeit, gefolgt von Übelkeit mit 30 % und Lärmempfindlichkeit mit 15 %. Die restlichen Patienten machten keine Angaben zu dem Symptom, das sie am meisten beeinträchtigte.

Schmerzfreiheit nach zwei Stunden erzielten 105 von 537 Patienten entsprechend 19,6 % mit Rimegepant und 64 von 535 Patienten entsprechend 12,0 % unter Placebo. Die absolute Differenz von 7,6 Prozentpunkten war mit einem p-Wert von <0,001 signifikant (95%-Konfidenzintervall 3,3–11,9). Der Prozentsatz der Patienten, bei denen das am meisten beeinträchtigende Begleitsymptom nach zwei Stunden nicht mehr bestand, betrug 37,6 % in der Rimegepant-Gruppe und 25,2 % in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einer absoluten Differenz von 12,4 Prozentpunkten (95%-KI 6,9–17,9; p < 0,001).

Über Nebenwirkungen berichteten 93 von 543 Patienten (17,1 %) in der Rimegepant-Gruppe und 77 von 543 Patienten (14,2 %) in der Placebo-Gruppe. Die häufigsten genannten Nebenwirkungen waren Übelkeit und Harnwegsinfekte. Bei 13 Patienten in der Rimegepant-Gruppe und 12 Patienten in der Placebo-Gruppe kam es zu einer Erhöhung der Leberwerte.

Kommentar

Die hier vorliegende Studie ist die größte bisher durchgeführte Studie mit einem „Gepant“. Zweifelsfrei ist Rimegepant wirksam. Die Wirksamkeit war allerdings deutlich geringer, als es für Sumatriptan bekannt ist. So betrug der Prozentsatz der Patienten, die nach zwei Stunden mit Sumatriptan 100 mg oral schmerzfrei waren, 30 bis 35 % [3], war also um 10 bis 15 Prozentpunkte höher als in der vorliegenden Studie mit Rimegepant. Leider wurde in der vorliegenden Studie kein direkter Vergleich mit einem Triptan

Referiert & kommentiert

wie Sumatriptan angestellt. Daher kann nur spekuliert werden, dass Rimegepant wahrscheinlich schwächer wirksam ist als Triptane. Die Zielgruppe für Rimegepant sind sehr wahrscheinlich Patienten, die Kontraindikationen gegen die Gabe eines Triptans haben. Ob die Substanz auch bei Patienten wirkt, bei denen Triptane nicht wirksam sind, kann anhand des Studiendesigns nicht entschieden werden.

Therapie der Chorea Huntington



Pridopidin ist in der symptomatischen Behandlung nicht wirksam

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

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Dosisfindungsstudie bei 408 Patienten mit Chorea Huntington hatte eine symptomatische Behandlung mit dem Dopamin-Stabilisierer Pridopidin keine bessere Wirkung als Placebo.

Die Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die initial mit Hyperkinesen und choreatiformen Bewegungsstörungen und im weiteren Verlauf mit zunehmenden kognitiven Störungen und psychiatrischen Auffälligkeiten einhergeht. Die Krankheit endet nach einem Verlauf von 10 bis 20 Jahren tödlich. Bisher gibt es keine wirksame krankheitsmodifizierende Therapie. Antisense-Therapien befinden sich im experimentellen Stadium. Pridopidin ist ein Dopamin-Stabilisierer, der über Dopamin-Typ-II-Rezeptoren wirkt. In der Vergangenheit hatten zwei randomisierte Studien mit niedrigeren Dosen von Pridopidin keine Wirksamkeit in der Behandlung der Chorea Huntington gezeigt. Für Dosierungen von Pridopidin von 2-mal 25 mg zeigte sich aber möglicherweise eine therapeutische Wirkung. Daher sollten in einer weiteren Dosisfindungsstudie nochmals höhere Dosen von Pridopidin bei Patienten mit Chorea Huntington untersucht werden (NCT 02006472).

Quelle

Lipton RB, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med* 2019;381:142–9.

Literatur

1. Croop R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* published online July 13, 2019; doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)316006-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)316006-X).

2. Edvinsson L. Rimegepant oral disintegrating tablet for migraine. *Lancet* available online July 13, 2019. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31611-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31611-3).
3. Ferrari MD, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668–75.
4. 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.

und den einzelnen Dosen von Pridopidin. Nebenwirkungen von Pridopidin umfassten Durchfall, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Angstzustände. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten nur in der Pridopidin-Gruppe auf und umfassten häufige Stürze (5), Suizidversuche (4), Suizidalität (3), Schädelhirntrauma (3) und Aspirationspneumonie (3). Zusammengefasst ist Pridopidin bei der Behandlung der Huntington-Erkrankung einer Behandlung mit Placebo nicht überlegen.

Kommentar

Nach zwei negativen Studien mit niedrigeren Dosierungen von Pridopidin zeigt diese Studie, dass auch höhere Dosierungen offenbar nicht wirksam sind. Ein grundsätzliches Problem der Substanz ist, dass sie nur auf das dopaminerge System wirkt. Es ist aber bekannt, dass bei der Huntington-Erkrankung auch andere Transmittersysteme beteiligt sind. Pridopidin hätte, wenn wirksam, nur Auswirkung auf die motorischen Symptome. Die im weiteren Krankheitsverlauf viel wichtigeren kognitiven Störungen würden nicht beeinflusst und für diese steht auch weiterhin keine Therapie zur Verfügung. Darüber hinaus hatte Pridopidin erhebliche Nebenwirkungen und eine hohe Anzahl von schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen.

Quelle

Reilmann R, et al. Safety and efficacy of pridopidine in patients with Huntington's disease (PRIDE-HD): a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2019;18:165–76.