

Klinische Studie

Prävention der Migräne



Fremanezumab bei dokumentiertem Therapieversagen von zwei bis vier verschiedenen Klassen von Migräneprophylaktika

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

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie war Fremanezumab bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne mit Versagen der vorausgegangenen medikamentösen Migräneprophylaxe bezüglich der mittleren Zahl der Migränetage pro Monat über 12 Wochen signifikant wirksamer als Placebo.

Viele Patienten mit häufigen und schweren Migräneattacken benötigen sowohl eine nicht-medikamentöse als auch eine medikamentöse Migräneprophylaxe. Empfohlen und zugelassen für die medikamentöse Prophylaxe in Deutschland sind Beta-rezeptorenblocker wie Propranolol und Metoprolol, der Calciumkanalblocker Flunarizin, die Antiepileptika Topiramate und Valproinsäure sowie das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin. Für die chronische Migräne ist darüber hinaus Onabotulinumtoxin A zugelassen. Trotz nachgewiesener Wirksamkeit ist die medikamentöse Prophylaxe häufig problematisch, da viele Patienten wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen die Therapie abbrechen. Calcitonin gene related peptide (CGRP) spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne. Daher wurden Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor oder gegen CGRP entwickelt und zur Prophylaxe der

Migräne in großen randomisierten Studien untersucht. Dabei war alle vier Wochen oder einmal alle drei Monate gegebenes Fremanezumab (Ajovy®) signifikant wirksamer als Placebo [1, 2]. Ungelöst ist bisher die Frage, ob auch Patienten, bei denen die bisherige Migräneprophylaxe nicht wirksam war, nicht vertragen wurde oder kontraindiziert war, auf eine Prophylaxe mit einem Antikörper gegen CGRP ansprechen.

Studiendesign

Die FOCUS-Studie (Tab. 1) ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, an der 104 Kopfschmerzcentren in Europa und den USA teilnahmen. Die Koordinatoren schlossen Patienten im Alter zwischen 18 und 70 Jahren mit einer episodischen oder chronischen Migräne ein. Bei den Teilnehmern waren mindestens zwei oder maximal vier Klassen von Migräneprophylaktika in den letzten

zehn Jahren unwirksam. Dies musste durch ärztliche Dokumentation nachgewiesen werden. Unwirksam bedeutete im Sinne der Studie eine mangelnde Wirksamkeit, Therapieabbruch wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen oder Kontraindikation für die Substanzgruppe. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert:

- Die erste Gruppe erhielt 675 mg Fremanezumab subkutan initial und Placebo im zweiten und dritten Monat.
- Die zweite Gruppe erhielt alle vier Wochen 225 mg Fremanezumab subkutan.
- Die dritte Gruppe erhielt drei Placebo-Injektionen.

Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 12 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Zahl der Migränetage pro Monat über 12 Wochen.

Tab. 1. Design der FOCUS-Studie [nach Ferrari et al. 2019]

Erkrankung	Episodische oder chronische Migräne
Studientyp/Design	Randomisiert, doppelblind, Phase IIIb
Patienten	838
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ 675 mg Fremanezumab s. c. initial und Placebo im 2. und 3. Monat ■ alle vier Wochen 225 mg Fremanezumab s. c. ■ drei Placebo-Injektionen
Primärer Endpunkt	Änderung der Zahl der Migränetage pro Monat über 12 Wochen.
Sponsor	Teva Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT 03308968 (ClinicalTrials.gov)

Ergebnisse

In die Studie wurden 838 Patienten zwischen November 2017 und Juli 2018 eingeschlossen. Davon hatten 329 (39 %) eine episodische und 509 (61 %) eine chronische Migräne. 279 Patienten erhielten Placebo, 276 einmal in drei Monaten Fremanezumab und 283 einmal monatlich Fremanezumab für drei Monate. Die Patienten waren im Mittel 46 Jahre alt und 84 % waren Frauen. Die Reduktion der monatlichen Migränetage über 12 Wochen betrug 0,6 Tage für Placebo, 3,7 Tage für die 3-monatliche Gabe von Fremanezumab und 4,1 Tage für die monatliche Dosis von Fremanezumab. Die Unterschiede gegenüber Placebo waren statistisch signifikant. Fremanezumab wurde sehr gut vertragen und es gab keine signifikanten Unterschiede für unerwünschte Wirkungen zwischen Verum und Placebo.



Kommentar

Fremanezumab ist einer von vier neuen monoklonalen

Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor zur Prophylaxe der Migräne. Die Besonderheit der hier durchgeführten Studie war, dass Patienten eingeschlossen wurden, bei denen die bisherigen medikamentösen Therapien entweder unwirksam waren, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert waren. Dabei zeigte sich, dass Fremanezumab auch in diesen schwierig zu behandelnden Migränepatienten wirksam ist. Dies galt sowohl für die Behandlung der episodischen als auch der chronischen Migräne. Chronische Migräne ist definiert als eine Migräne mit mehr als 15 Kopfschmerztagen pro Monat, wobei mindestens acht Tage die Kriterien einer Migräne erfüllen müssen. Im Rahmen der Studie war Fremanezumab auch signifikant wirksamer als Placebo bei Patienten mit einem Dauerkopfschmerz bedingt durch den Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln. Wie in allen anderen Studien zu Fremanezumab war die Substanz gut verträglich. Die einzige relevante Nebenwirkung waren Re-

aktionen an der Injektionsstelle. Mit Fremanezumab steht daher in Zukunft eine Therapie für Patienten zur Verfügung, bei denen die bisherigen medikamentösen Migräneprophylaxen nicht wirksam waren.

Quelle

Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet published online August 16, 2019; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4).

Literatur

1. Dodick DW, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. JAMA 2018;319:1999–2008.
2. Silberstein SD, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med 2017;377:2113–22.



Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Hämophilie A: Entwicklung der Therapie

Hepatozelluläres Karzinom: Welche medikamentösen Therapien sind aktuell verfügbar?

Pharmakotherapie des älteren, multimorbiden Patienten in der Rheumatologie