INSIGHT Health mit aktuellen Arzneimitteldaten zu CGRP-Antikörpern

Neue spezifische Therapie bei Migräne

Experten unterscheiden ca. 200 unterschiedliche Arten von Kopfschmerzen, wobei insbesondere der Migräne mit Millionen von Betroffenen eine große Bedeutung zukommt. Eine unzureichende Diagnostik, Patienten, die meist jahrelang rezeptfreie Arzneimittel einnehmen und fehlende Informationen zur adäquaten Therapie erschweren die Versorgung. Doch bei den Therapieoptionen hat sich in den letzten Monaten einiges getan, denn mit den neuen CGRP-Antikörpern ist die erste spezifische Therapie zur Migräneprophylaxe in Deutschland verfügbar.

>> Mehr als 70 Prozent der Bevölkerung in der Bundesrepublik leiden an Kopfschmerzen, die zu 90 Prozent den primären Kopfschmerzarten zuzuordnen sind und in Spannungskopfschmerz, Migräne und Clusterkopfschmerzen unterteilt werden (vgl. TK, 2017). Die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V. (DMKG) gibt die Prävalenz für Migräne mit ca. 10 bis 15 Prozent der Bevölkerung an, wobei die Beschwerden meist zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr am deutlichsten ausgeprägt und Frauen bis zu dreimal häufiger betroffen sind. Die wiederkehrenden Kopfschmerzattacken halten wenige Stunden bis maximal drei Tage an und äußern sich in häufig einseitig lokalisierten dumpf drückenden oder auch stechend pulsierenden Schmerzen. Die Intensität führt zu Einschränkungen im Alltag und Begleitsymptomen, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Licht-, Geräusch– und Geruchsüberempfindlichkeit. Für die Ursachen der Migräne gibt es unterschiedliche Erklärungsansätze. So werden genetische Faktoren, ein Ungleichgewicht von schmerzvermittelnden Neurotransmittern und nachfolgender Entzündungsreaktion an den Blutgefäßen der Hirnhäute sowie eine Überaktivität der Nervenzellen im Migränezentrum des Hirnstamms diskutiert. Im Vergleich zur unklaren Ätiologie sind interindividuelle Auslösefaktoren gut bekannt. Hier werden unter anderem wechselnde Schlaf-Wach-Rhythmen und unregelmäßige Tagesabläufe, Hormonveränderungen, Stress, bestimmte Nahrungsmittel, Alkohol, Nikotin und Umweltreize benannt (vgl. Neurologen und Psychiater im Netz, 2019).

Migränetherapie: Kombination aus Arzneimittel und Lebensstil

Die S1-Leitlinie zur Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne mit Stand Januar 2018 definiert bereits im Titel die beiden therapeutischen Ansatzpunkte. Die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie einer Migräneattacke fokussieren auf klassische NSAR-Analgetika und Triptane. Für die Prophylaxe stehen unter anderem bestimmte Betablocker, Antikonvulsiva und ein Botulinumtoxin zur Verfügung, deren Auswahl sich an Attackenhäufigkeit, Begleiterkrankungen und individuellen Bedürfnissen des Patienten orientieren soll. Eine Ergänzung durch nichtmedikamentöse Interventionen, wie Verhaltensmodifikation und -therapie, Sport und Ernährung, sowie bei Patienten mit starken Einschränkungen eine psychologische Schmerztherapie, werden empfohlen. Der Clinical Pathway ist sowohl für die Therapie der Attacke als auch die Prävention erwartungsgemäß umfangreich und differenziert unter anderem nach Schweregrad, betroffener Patientengruppe und Situation bzw. Indikation. Stark vereinfacht zeigt Abbildung 1 die häufigsten Arzneimittel bzw. Substanzklassen, die für eine Migränetherapie in Frage kommen.

Sumatriptan bestimmt den Markt

Mit den Triptanen steht eine spezifisch für Migräneattacken wirksame Substanzklasse mit insgesamt sieben Vertretern zur Verfügung. Die selektiven Serotonin (5-Hydroxytryptamin)-Rezeptoragonisten führen während eines Migräneanfalls zu einer Vasokonstriktion der dilatierten Gefäße in der Hirnhaut, hemmen die Freisetzung entzündungsfördernder Neuropeptide und inhibieren die Schmerzweiterleitung im trigeminalen System (vgl. DAZ online, 2009). In der GKV werden bei den rezeptpflichtigen Triptanen im MAT (Moving Anual Total) Juli 2019 knapp 2,08 Mio. Packungen verordnet, wobei deren Volumen vom MAT Juli 2017 auf 2019 um 4,5 Prozent gestiegen ist. Mit etwa 1,18 Mio. Packungen spielt Sumatriptan die mit Abstand größte Rolle im Markt. Der bereits 1993 und damit am längsten zugelassene Wirkstoff liegt in zahlreichen Dosierungen und Darreichungsformen vor, so z.B. auch als Nasenspray und subkutane Injektion für einen besonders schnellen Wirkeintritt. Naratriptan und Almotriptan sind neben den rezeptpflichtigen Dosierungen in niedrigen Wirkstärken und Kleinpackungen seit einigen Jahren rezeptfrei in der Apotheke erhältlich. Im MAT Juli 2019 wurden knapp 2,33 Mio. rezeptfreie Einheiten Naratriptan über öffentliche (und Versand-) Apotheken ohne Rezepteinlösung abgegeben. Dies sind gegenüber 150.900 rezeptpflichtigen Einheiten über 15-Mal so viele (Quelle: Apo-Fusion, INSIGHT Health). Eine mögliche Entlassung bestimmter Triptane aus der Rezeptpflicht ist ein wiederkehrendes Thema. So berichtet der im September dieses Jahres publizierte Gesundheitsmonitor des BAH, dass 46 Prozent der Bundesbürger mehr rezeptfreie Arzneimittel gegen Migräne begrüßen würden. Begründet sei dies vor allem in dem Wunsch nach einem schnellen Zugang zur medikamentösen Versorgung im Falle einer sich ankündigenden Migräneattacke sowie dem Bedürfnis, selbstbestimmt mit der Erkrankung umzugehen. Ende Juni ist

Arzneimittel zur Therapie der Migräneattacke und -prophylaxe

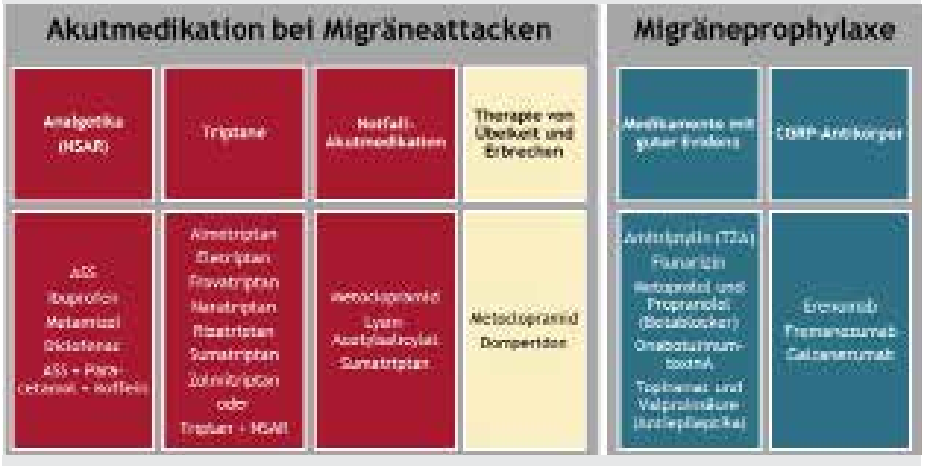
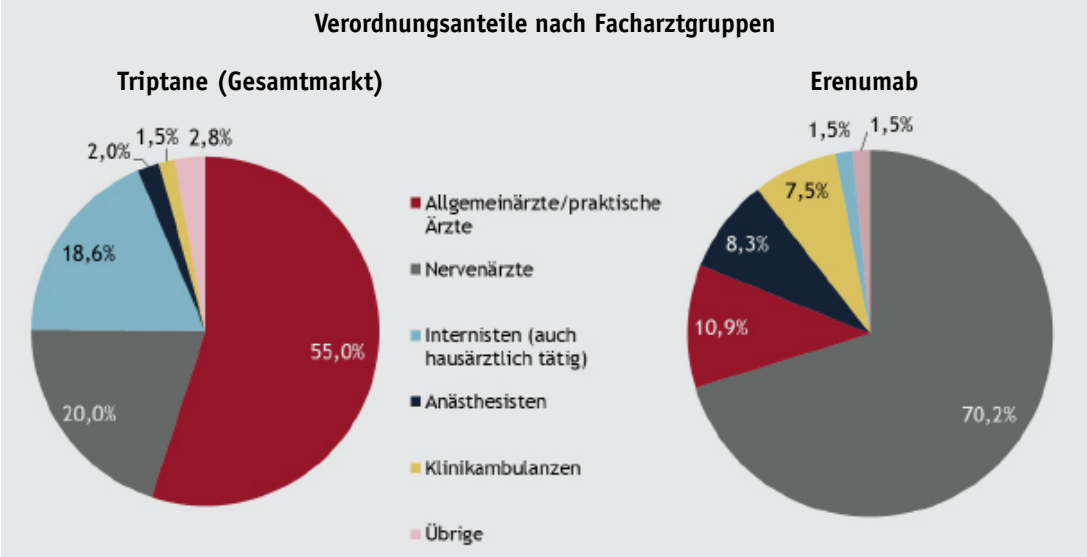


Abb. 1: Arzneimittel zur Therapie der Migräneattacke und -prophylaxe nach der S1-Leitlinie zur Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, AWMF-Registernummer: 030/057, Stand Januar 2018; eigene, vereinfachte und ergänzte Darstellung nach INSIGHT Health (Wirkstoffe alphabetisch gelistet, NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika, ASS = Acetylsalicylsäure, TZA = Trizyklische Antidepressiva).



Zitationshinweis

Pieloth, K.: „Neue spezifische Therapie bei Migräne“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (05/19), 10-11.; doi: 10.24945/MVF.05.19.1866-0533.2168

Abb. 2: Anteile ambulanter GKV-Verordnungen im Markt der Triptane (N02C1 nach EphMRA) sowie für Erenumab nach Facharztgruppen im MAT Juli 2019; Quelle: NVI, INSIGHT Health.

Sumatriptan in der oralen Anwendung mit einer Wirkstärke von 50 mg und in einer Gesamtmenge von 100 mg je Packung vom Sachverständigen-Ausschuss am BfArM aus der Verschreibungspflicht entlassen worden. Damit werden perspektivisch drei statt wie bisher zwei Triptane in Deutschland in der Apotheke ohne Rezept erhältlich sein – weltweit sind dies übrigens derzeit fünf. Rezeptpflichtige Triptane hingegen erhalten Patienten fast ausschließlich über die hausärztliche Versorgung. So werden Triptane in der GKV zu 55 Prozent über Allgemeinärzte verordnet. 20 Prozent der Rezepte werden von Nervenärzten und 18,6 Prozent von hausärztlich tätigen Internisten ausgestellt (vgl. Abb. 2).

Neue Therapieoption: CGRP-Antikörper

Mit den Triptanen steht eine wirksame Substanzklasse zur Akutbehandlung der Migräne zur Verfügung. Dennoch benötigen ca. 25 bis 30 Prozent aller Migränepatienten aufgrund häufiger und schwerer Migräneattacken eine Prophylaxe. Hierfür gab es bisher keine spezifische Arzneimitteltherapie – sondern vielmehr Medikamente, die ursprünglich für andere Indikationen entwickelt wurden. Seit langem bekannt ist aber, dass das Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) als extrem potenter Vasodilatator und Entzündungsmediator eine wichtige Rolle im Entzündungsgeschehen und damit in der Pathophysiologie der Migräne spielt. Auf diesem Target beruht indessen das Wirkprinzip der neuen Therapieoptionen zur Migräneprophylaxe (vgl. Deutsche Gesellschaft für Neurologie DGN e.V., 2018). So sind mit Erenumab und Galcanezumab in der EU im letzten Jahr zwei monoklonale Antikörper zugelassen worden. In der im Mai 2019 abgeschlossenen Nutzenbewertung erhielt Erenumab einen beträchtlichen Zusatznutzen bei erwachsenen Patienten, die bei mindestens vier Migränetagen pro Monat auf Medikamente der ersten Wahl zur Migräneprophylaxe nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen. Die Erstattungsbetragsverhandlungen für Erenumab sind noch nicht abgeschlossen. Seit der Markteinführung bis einschließlich Juli 2019 wurden etwas mehr als 25.250 Verordnungen in der GKV abgerechnet (Quelle: NVI, INSIGHT Health). Wie Abbildung 2 zeigt, sind Nervenärzte im Unterschied zu den Triptanen mit 70,2 Prozent die Hauptverordner. Allgemeinmediziner spielen dagegen mit einem Verordnungsanteil von 10,9 Prozent eine deutlich geringere Rolle und 7,5 Prozent der Erenumab-Verordnungen in der GKV werden von Klinikambulanzen getätigt.

Das Nutzenbewertungsverfahren für Galcanezumab wurde Mitte September abgeschlossen. Die Dossierbewertung des IQWiG ergibt einen beträchtlichen Zusatznutzen für die analog zu Erenumab definierte Patientensubpopulation. Im Januar 2019 äußerte sich der Humanarzneimittelausschuss der EMA (CHMP) bereits positiv zu Fremanezumab, das mittlerweile ebenfalls auf dem deutschen Markt verfügbar ist. Für den dritten Vertreter, dessen Bewertung durch den G-BA im November abgeschlossen sein wird, bezeichnet das IQWiG die vorgelegten Studien und die verfügbare Datenlage in der Dossierbewertung vom August zur Ableitung eines Zusatznutzens als nicht geeignet. Phase III-Studien für Eptinezumab, einen weiteren CGRP-Antikörper, laufen derzeit noch. Grundsätzlich spricht die DGN in ihrer Stellungnahme aus 2018 allen vier Antikörpern eine sehr gute Verträglichkeit bei geringen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) verweist auf die aktuell fehlende Möglichkeit, die drei verfügbaren Antikörper Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab direkt zu vergleichen. Zu bedenken sei außerdem, dass CGRP als ausgeprägter Vasodilatator theoretisch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse birgt, welches bei Migräne ohnehin gering erhöht ist (vgl. AkdÄ, 2019). Auch die DGN betont die noch ungelöste Frage zur Langzeitsicherheit von Antikörpern gegen CGRP oder CGRP-Rezeptor. Als ideales Target bei Migräne scheint der Vorteil gegenüber den in der Vergangenheit verfügbaren Wirkstoffen nach bisherigen Studiendaten in der besseren Verträglichkeit zu liegen (vgl. AkdÄ, 2019).

Ausblick

Zum Weltkopfschmerztag 2019 startete die deutschlandweite Initiative „Attacke! Gemeinsam gegen Kopfschmerzen“ der DMKG. Damit verbunden ist eine intensive Aufklärungsarbeit, die sich in der ersten Phase besonders an Allgemeinmediziner mit ihrer zentralen Funktion in der Patientenversorgung richtet. Datenbanken mit zertifizierten Kopfschmerzexperten und Kopfschmerzzentren zur Versorgung komplexerer Fälle sollen weiter ausgebaut werden, auch eine Wissensdatenbank sowie ein neues bundesweites Kopfschmerzregister sind im Aufbau. Ziel ist es, Migränepatienten richtig zu erkennen und adäquat zu behandeln. Ein Teil von ihnen wird sicherlich auch von den neuen CGRP-Antikörpern zur Migräneprophylaxe profitieren. Zu bedenken bleibt weiterhin, wie auch der Kopfschmerzexperte der deutschen Fachgesellschaft für Neurologie, Hans-Christoph Diener, betont, dass nicht-medikamentöse Ansätze der Verhaltenstherapie und eine Modifikation des Lebensstils genauso wirksam sind wie eine medikamentöse Prophylaxe. <<

Autorin:
Kathrin Pieloth*

* INSIGHT Health (vf@insight-health.de); Literatur bei den Verfassern