

Jahrgang 40

Nummer 7/2018

Erenumab (E. Gysling) 25

Ein neues Medikament, das zur Prävention bei Migräne eingesetzt werden kann. Erenumab, das einmal monatlich subkutan injiziert wird, hat sich insbesondere bei episodischer Migräne in mehreren Studien als wirksamer als Placebo gezeigt. Es ist jedoch bisher nicht kontrolliert mit anderen zur Migräneprävention geeigneten Medikamenten verglichen worden. Zudem ist seine Langzeitverträglichkeit noch nicht genügend untersucht.

Neuauflage unserer «Hundert Medikamente» (E. Gysling) 27

Synopsis

Erenumab

E. Gysling

Erenumab (Aimovig[®], AMG334, Erenumab-aooe) ist der erste Vertreter einer neuen Gruppe von injizierbaren Arzneimitteln, die der Prävention von Migräneanfällen dienen.

Chemie/Pharmakologie

Erenumab, ein humaner monoklonaler Antikörper, hemmt das «Calcitonin Gene-Related Peptide» (CGRP). Der Antikörper wirkt, indem er sich an die CGRP-Rezeptoren bindet. CGRP ist ein Neuropeptid, das sich an verschiedensten Stellen des Nervensystems findet, stark vasodilatierend wirkt und Schmerzsignale vermittelt.

Pharmakokinetik

Das Medikament wird subkutan injiziert. Etwa 4 bis 6 Tage nach der Injektion von 70 mg werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Die biologische Verfügbarkeit wird auf 82% geschätzt. Die wirksame Halbwertszeit von Erenumab beträgt 28 Tage; nach einer Injektion kann das Medikament mindestens 100 Tage lang im Blut nachgewiesen werden. Bei wiederholter Verabreichung nach vier Wochen kann deshalb eine gewisse Akkumulation beobachtet werden.¹

Klinische Studien

Erenumab ist bisher vorwiegend bei *episodischer Migräne* untersucht worden. Eine Migräne wird als episodisch bezeichnet, wenn die betroffene Person an höchstens 14 Tagen monatlich Kopfschmerzen hat.² Leidet jemand noch häufiger (an 15 oder mehr Tagen monatlich) an Kopfschmerzen, dann spricht man von *chronischer Migräne* – ein vergleichsweise viel selteneres Krankheitsbild.

Episodische Migräne

Zur episodischen Migräne liegen zurzeit die Resultate von drei Phase-3-Studien vor (siehe auch Tabelle 1):

In der *STRIVE-Studie* wurde Erenumab bei 955 Personen mit episodischer Migräne im Doppelblindverfahren mit *Placebo* verglichen. Drei ungefähr gleich grosse Gruppen wurden gebildet; für sechs Monate erhielten zwei davon eine allmonatliche Erenumab-Injektion (70 oder 140 mg), die dritte Gruppe erhielt jeweils eine Placebo-Injektion. Vor der Studie hatten die Teilnehmenden an durchschnittlich 8,3 Tagen monatlich Migräne. Rund 85% der Behandelten waren Frauen. Viele hatten schon Medikamente zur Migräneprävention angewandt; unmittelbar vor der Studie verwendeten jedoch insgesamt nur 27 ein solches Arzneimittel. Migräne-spezifische Medikamente zur Anfallsbehandlung (fast immer Triptane) wurden durchschnittlich an 3 Tagen pro Monat eingenommen. Als primärer Endpunkt galt die Veränderung der durchschnittlichen Zahl monatlicher «Migränetage» während den letzten drei Studienmonaten gegenüber dem Basiswert (vor der Studie). Erenumab erwies sich dabei als statistisch signifikant wirksamer als Placebo. Im Vergleich mit dem Placebo wurde die Zahl der «Migränetage» mit Erenumab um 1 bis 2 Tage reduziert (genauere Werte: siehe Tabelle 1). Auch die Zahl der Personen, bei denen die Zahl der monatlichen «Migränetage» um mindestens 50% abnahm, war unter Erenumab signifikant grösser. Schliesslich verbesserte sich das körperliche Wohlbefinden und die Alltagsaktivitäten (beides anhand von Skalen gemessen) ebenfalls unter dem aktiven Medikament deutlicher.³ Die *STRIVE-Studie* wurde nach der Placebo-Vergleichsphase noch mit einer «aktiven Behandlungsphase» weitergeführt und mit einer Sicherheits-Beobachtungsphase abgeschlossen; die entsprechenden Resultate sind noch nicht verfügbar.

Die *ARISE-Studie* wurde nach einem ähnlichen Protokoll wie die *STRIVE-Studie* durchgeführt. Die Doppelblindphase dieser Studie dauerte aber nur 3 Monate; auch wurde nur die 70-mg-Dosis von Erenumab gegen Placebo geprüft. 577 Erwachsene mit episodischer Migräne nahmen teil. Eine vierwöchige «Basisperiode» vor der eigentlichen Studie, während der die Behandlung nicht verändert werden durfte, diente der Erfas-

Tabelle 1: Wichtigste Resultate der Erenumab-Studien (Mittelwerte)

| | «Migränetage» | Personen mit mind. 50% weniger «Migränetagen» | Tage mit Einnahme spezifischer Medikamente |
|-----------------------|---------------|---|--|
| STRIVE | | | |
| 70 mg/Monat | minus 3,2 | 43% | minus 1,1 |
| 140 mg/Monat | minus 3,7 | 50% | minus 1,6 |
| Placebo | minus 1,8 | 27% | minus 0,2 |
| ARISE | | | |
| 70 mg/Monat | minus 2,9 | 40% | minus 1,2 |
| Placebo | minus 1,8 | 30% | minus 0,6 |
| LIBERTY | | | |
| 140 mg/Monat | minus 1,8 | 30% | minus 1,3 |
| Placebo | minus 0,2 | 14% | plus 0,5 |
| Phase-2-Studie | | | |
| 70 mg/Monat | minus 6,6 | 40% | minus 3,5 |
| 140 mg/Monat | minus 6,6 | 41% | minus 4,1 |
| Placebo | minus 4,2 | 23% | minus 1,6 |

Erläuterungen:

Studien in der Reihenfolge, wie sie im Text erscheinen. Alle Resultate **im Vergleich mit Basiswerten**.

«Migränetage» = Zahl der monatlichen Tage mit Migräne

Personen mit mind. 50% weniger «Migränetagen» = Anteil der Personen, die eine Reduktion der «Migränetage» um mindestens 50% erfuhr

Tage mit Einnahme spezifischer Medikamente = Zahl der Tage pro Monat, an denen Migräne-spezifische Medikamente eingenommen wurden

sung von Basisdaten. Diese Daten (Vorbehandlung, Zahl der «Migränetage» usw.) stimmen weitgehend mit denjenigen der STRIVE-Studie überein. Im Vergleich mit den Basisdaten reduzierte Erenumab die Zahl der «Migränetage» während des letzten Studienmonats etwa um einen Tag mehr als Placebo. Auch die übrigen Resultate sind ähnlich wie die Resultate der STRIVE-Studie.⁴

An der als *LIBERTY* bezeichneten Doppelblindstudie nahmen 246 Personen mit episodischer Migräne teil, die vorher erfolglos mehrere (2 bis 4) Medikamente zur Migräneprävention eingenommen hatten. Sie erhielten in zwei ungefähr gleich grossen Gruppen für drei Monate entweder Erenumab (140 mg monatlich) oder Placebo. Der primäre Endpunkt, eine mindestens 50%ige Reduktion der monatlichen «Migränetage» während des dritten Studienmonats, wurde unter Erenumab von 30%, unter Placebo aber nur von 14% der Behandelten erreicht.⁵

Chronische Migräne

Die Zulassung von Erenumab beruht ausserdem auf der folgenden *Phase-2-Studie*: In einer Doppelblindstudie wurden 667 Personen mit *chronischer Migräne* behandelt. Im Verhältnis 3:2:2 erhielten die Teilnehmenden Placebo oder 70 oder 140 mg Erenumab monatlich. In dieser Studie reduzierte Erenumab die monatlichen «Migränetage» um etwa 2 Tage gegenüber Placebo, wobei sich kein Unterschied zwischen der niedrigeren und der höheren Erenumab-Dosis fand.⁶

Gemäss einer offenen Nachbeobachtung (im Anschluss an eine frühe Dosisfindungs-Studie) wird mit Erenumab (70 mg pro Monat) nach einem Jahr eine noch deutlichere Senkung der Migränezfrequenz erreicht.⁷

Bisher liegen *keine* Studien vor, in denen Erenumab direkt mit anderen Medikamenten zur Migräneprävention verglichen worden wäre.

Unerwünschte Wirkungen

Gemäss den Angaben der Hersteller und den Daten der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) sind schmerzhafte oder entzündliche Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Virusinfekte der oberen Luftwege häufig (und häufiger als mit Placebo).⁸ Unter der höheren Dosis (140 mg) werden auch Obstipation, Juckreiz und Muskelkrämpfe häufig beobachtet. Bei einzelnen Personen können gegen das Medikament gerichtete Antikörper nachgewiesen werden; die therapeutische Wirkung wird aber offenbar dadurch nicht beeinträchtigt.

Theoretisch besteht das Risiko, dass die CGRP-Hemmung das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse erhöhen könnte; bis anhin liegen jedoch keine entsprechenden Hinweise vor.

Interaktionen

Es sind bisher keine Interaktionen von klinischer Bedeutung bekannt.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Erenumab (Aimovig[®]) ist aktuell in Form eines Fertigpens mit 70 mg erhältlich. Das Medikament ist zur präventiven Behandlung der Migräne – «sofern diese indiziert ist» – zugelassen. Empfohlen wird die subkutane Injektion von 70 mg jeden Monat; Personen, bei denen so keine genügende Wirkung erreicht wird, können auch die doppelte Dosis (zweimal 70 mg hintereinander) anwenden. Die Injektion kann durch die betroffene Person selbst oder eine Hilfsperson erfolgen. Eine Dosisanpassung bei Leber- oder Niereninsuffizienz ist nicht notwendig.

Da unerwünschte Auswirkungen nicht ausgeschlossen werden können, soll Erenumab in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht verabreicht werden. Mangels entsprechender Daten wird auch von der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 sowie bei älteren Leuten (über 65) abgeraten.

Die Kosten der Behandlung sind aktuell nicht klar festgelegt. Aufgrund des Exfactory-Preises und der im Ausland verlangten Preise ist zurzeit mit 600 bis 700 Franken für eine 70-mg-Dosis zu rechnen. So käme eine Behandlung mit der höheren Dosis (140 mg/Monat) auf mehr als 14'000 Franken jährlich zu stehen. (Die Jahreskosten einer präventiven Behandlung mit einem Metoprolol-Generikum betragen nicht mehr als 160 Franken.)

Kommentar

Nach sechs Monaten Behandlung mit Erenumab ist die durchschnittliche Zahl der monatlichen «Migränetage» von 8 auf etwa 6 reduziert: ist das wirklich klinisch relevant? Gewiss: es gibt Individuen, bei denen mit dem Medikament mehr erreicht wird. Wieviele sind es aber im Praxis-Alltag? Auf diese Fragen kann nur Antwort gegeben werden, wenn Erenumab mit anderen Medikamenten, die sich zur Migräneprävention eignen, verglichen wird. Einmal mehr wird hier das groteske Defizit hinsichtlich der Praxistauglichkeit neuer Medikamente offenbar. Man könnte glauben, es ginge nur darum, möglichst rasch ein möglichst teures neues Mittel einzuführen.

Bereits sind in den USA zwei weitere CGRP-Antagonisten (Fremanezumab und Galcanezumab) zugelassen worden – ob mit diesen, bisher ebenfalls nur mit Placebo verglichenen Medikamenten mehr erreicht wird als mit Erenumab, ist ganz unklar (und eher unwahrscheinlich). Schliesslich bleibt auch die Sorge, dass diese neuen Medikamente langfristig doch Probleme verursachen könnten, die bis anhin unentdeckt sind.

Literatur

- 1 Markham A. Drugs 2018; 78: 1157-61
- 2 Katsarava Z et al. Curr Pain Headache Rep 2012; 16: 86-92
- 3 Goadsby PJ et al. N Engl J Med 2017; 377: 2123-32
- 4 Dodick DW et al. Cephalalgia 2018; 38: 1026-37
- 5 Reuter U et al. Lancet 2018; online 22. Oktober
- 6 Tepper S et al. Lancet Neurol 2017; 16: 425-34
- 7 Ashina M et al. Neurology 2017; 89: 1237-43
- 8 FDA-Dokument: <https://pkweb.ch/2DweVNI>

ceterum censeo

Neuauflage unserer «Hundert Medikamente»

Jetzt ist es dann schliesslich – fast wider Erwarten – doch so weit, dass die Neuauflage unseres «Buches» über 100 wichtige Medikamente erscheinen kann. Die letzte Ausgabe (aus dem Jahr 2005) haben wir vor Jahren noch einmal nachdrucken lassen, ist jedoch schon längst wieder vergriffen. Die Nachfrage nach diesem doch recht bescheidenen Hilfsmittel hält aber an. Nachdem ich mich in den letzten Monaten intensiv mit den Inhalten der neuen Ausgabe befasst habe, kann ich dazu einiges berichten.

Auswahl

Da ist zunächst die Frage nach der Auswahl der hundert Medikamente. Natürlich ist die Zahl 100 willkürlich gewählt und es liesse sich argumentieren, für die Alltagspraxis seien nur gerade 70 oder 80 wirklich von Bedeutung – es wäre auch ein Leichtes, zweihundert oder noch mehr wichtige Medikamente zu definieren. Die bewusste Beschränkung auf hundert Wirkstoffe macht es jedenfalls nicht einfach, eine gute Auswahl zu treffen. Dies ist bei einer Neuauflage eine fast noch heiklere Frage als beim ersten Mal. Welche Medikamente, die vor rund 14 Jahren noch quasi selbstverständlich dazugehörten, soll oder kann man ersetzen? Der Entscheid, einzelne Klassiker wie Digoxin oder Diazepam wegzulassen, fällt vergleichsweise leicht. Schwieriger ist es, wenn sich in einer Medikamentengruppe Nachfolgepräparate in der Praxis gegen die Prototypen durchgesetzt haben – Aciclovir (Zovirax[®] u.a.) ist zwar das «erste Antiherpes-Mittel» und nach wie vor das einzige, das in zahlreichen galenischen Formen erhältlich ist; in der Praxis ist es aber weitgehend durch Präparate ersetzt worden, die eine unkompliziertere Verabreichung ermöglichen. Man muss deshalb auch solche Fragen mit einem Ermessensentscheid beantworten.

Es wäre jedenfalls falsch anzunehmen, diese hundert Medikamente seien die wichtigsten oder die besten (immer vorausgesetzt, dass sich eine solche Beurteilung überhaupt mit genügender Evidenz dokumentieren liesse). Ich will zwar nicht bestreiten, dass das Buch auch einen gewissen edukativen Wert haben sollte. Andererseits würde ich es für überheblich halten, wenn nicht auch das Kriterium «häufig verschrieben» mitberücksichtigt würde. So hat es dann auch in der neuen Fassung das eine oder andere Medikament, das ich persönlich *nicht* verschreiben würde (obwohl es sehr beliebt ist). Die einzige Ausnahme von dieser Regel betrifft Metamizol (Novalgin[®], Dipyron, Novaminsulfon), das sich mit Sicherheit nicht unter den hundert wichtigen finden wird. Auch wenn diese Substanz – zum Mindesten in der Deutschschweiz – tatsächlich sehr häufig verschrieben wird, kann ich es nicht verantworten, ein derart ungenügend dokumentiertes Arzneimittel als wichtig zu bezeichnen.

Ändern oder erhalten?

Nun sind viele der in diesem Buch vertretenen Mittel «gute alte Freunde», die man bestens zu kennen glaubt. Es ist deshalb

eher überraschend, dass kein einziges der früheren Kapitel tel quel übernommen werden kann. Auch das älteste wichtige Arzneimittel – Eisen, 1681 in die Therapie eingeführt – muss heute etwas anders beurteilt werden als noch im Jahr 2005. Nachdem ich anfänglich gedacht hatte, wir sollten nur wenige Substanzen durch neue Mittel ersetzen, zeigte es sich bald einmal, dass dies nicht ganz zutrifft. So verdrängen jetzt rund fünfundzwanzig neue (d.h. nicht alles neue, sondern andere) Medikamente frühere «wichtige». Natürlich sind quasi alle Mittel, die da so schnell aus dem Buch hinausgekickt werden, immer noch valable Therapeutika. Wir werden uns etwas einfallen lassen, um die entsprechenden Informationen – vielleicht in einer aktualisierten Online-Form – weiterhin verfügbar zu machen.

Wirklich verschwunden ist seit der letzten Ausgabe (2005) kein einziger der im Buch berücksichtigten Wirkstoffe. Chloralidon (Hygroton®) ist zwar nicht mehr als Monopräparat erhältlich und Thiamazol (Tapazole®) nur noch in Form des Pro-Drugs (Carbimazol, Néo-Mercazole®). Beide sind jedoch in anderen Ländern als normale Monopräparate weiterhin erhältlich und sind zweifellos immer noch gute Medikamente. (Selbst von den in der 1994er Ausgabe des Buches beschriebenen Medikamente sind erst fünf verschwunden.) Ob es auch bei der neuen Version des Buches gelingen wird, immer ähnlich sichere Werte zu berücksichtigen, ist natürlich schwer vorherzusagen. Besonders bei den neueren Antidiabetika, aber auch bei den direkten Antikoagulantien ist der Stellenwert der verschiedenen Medikamente noch ungewiss.

Informationsdefizite

Überhaupt hat mich überrascht, wie viele (auch durchaus relevante) Einzelheiten zu wichtigen Medikamenten nicht nur mir persönlich bisher entgangen sind, sondern allgemein nicht verfügbar oder schwer auffindbar sind. Dabei handelt es sich oft um Mittel, die tagtäglich von vielen Tausenden eingenommen werden. Ein Beispiel: Der Missbrauch von Loperamid (Imodium® u.a.) mag ein amerikanisches Phänomen sein – es ist dennoch ungenügend, wenn das arrhythmogene Potential hoher Loperamid-Dosen im Kompendium nur gerade bei den Symptomen einer Überdosierung erwähnt wird. (Offenbar können bereits zwanzig 2-mg-Tabletten zu einer gefährlichen QT-Verlängerung führen.)

Generell sind mir die Informationsdefizite besonders bei den Interaktionen und den Kinderdosierungen aufgefallen. Die Industrie hat nur ein minimales Interesse daran, ergänzende Informationen aktiv zu beschaffen – ohne entsprechende (von den Arzneimittelbehörden angeordnete) Verpflichtungen sind die Chancen gering, dass entsprechende Studien durchgeführt werden.

Offizielle Texte zu den Interaktionen (wie z.B. im Arzneimittelkompendium) entsprechen einer Art von Wundertüten. Sie enthalten neben nützlichen Angaben oft auch eine Menge von belanglosen oder veralteten Details. Medikamente, die sich dort finden, sind zum Teil in der Schweiz gar nicht erhältlich (z.B. Warfarin) oder seit vielen Jahren verschwunden (Chloramphenicol, Cisaprid, Guanethidin, Phenylbutazon – man kann es kaum glauben). Die Interaktions-Wundertüte wirft ein ungünstiges Licht auf die Qualität der offiziellen Information und man fragt sich, wer denn eigentlich für die Aktualisierung dieser Informationsquelle verantwortlich ist.

Teamwork und Gestaltung

Wie schon die früheren Ausgaben ist auch die neue Version der «hundert Medikamente» ein Gemeinschaftswerk des Infomed-Teams. Etwa die Hälfte der Kapitel sind von mir verfasst, die andere Hälfte beruht auf den Texten der Kolleginnen und Kollegen. Publiziert werden schliesslich die vom Team nochmals überarbeiteten Texte. Ich bin sehr dankbar, dass diese Zusammenarbeit auch diesmal so gut geklappt hat, entspricht sie doch einer (neben pharma-kritik und infomed-screen) erheblichen Mehrarbeit.

Trotz den zahlreichen inhaltlichen Änderungen wird das Buch auf den ersten Blick unverändert aussehen. Ich bin überzeugt, dass die einheitliche Gestaltung der Kapitel dazu beiträgt, dass die Information rasch aufgefunden werden kann. Ebenfalls wie bei früheren Ausgaben möchten wir unseren Abonnentinnen und Abonnenten das Buch zu einem reduzierten Preis offerieren, sofern sie es innerhalb der Subskriptionsfrist bestellen. Da das Buch voraussichtlich im Frühsommer 2019 erscheinen soll, wird dieses Angebot schon bald bekanntgegeben werden.

Etzel Gysling

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877
e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch
e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979

in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling, Natalie Marty, Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 40 (2018): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2018 Infomed Wil. All rights reserved.