

# CGRP-Antagonisten zur Akuttherapie der Migräneattacke?

Im Oktober 2007 wurden erstmals Daten zur Wirksamkeit einer Substanz mit dem Namen MK-0974 (Telcagepant) bei Migräne veröffentlicht. MK-0974 gehört zur Gruppe der CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide)-Antagonisten, einer neuen Substanzgruppe in der Migränetherapie. Ohne wie Triptane Serotoninrezeptoren zu beeinflussen, blockieren sie direkt den CGRP-Rezeptor. Das in der Migräneattacke freigesetzte CGRP findet als Ergebnis keinen freien Rezeptor, an den es binden könnte. Die Entstehung bzw. Aufrechterhaltung der neurogenen Entzündung wird unterbrochen und die Migränebeschwerden klingen ab. Über die aktuellen Studien berichten Prof. Dr. Hartmut Göbel, Dr. Axel Heinze, Dr. Katja Heinze-Kuhn, DGS Schmerzzentrum Kiel und Schmerzlinik Kiel.

Für die Weiterentwicklung der derzeitigen Migräne-Attackentherapie gibt es mehrere Gründe, wie u.a. Unwirksamkeit, Unverträglichkeit oder Vorliegen von Gegenanzeigen für den Einsatz von Triptane. Die Einführung von Sumatriptans in die Migränetherapie veränderte ab 1991 nicht nur die Migränebehandlung entscheidend, sondern gab auch den Anstoß zu einer nie da gewesenen Ausweitung der Grundlagenforschung. Inzwischen stehen sieben verschiedene Triptane zur Verfügung, die Patienten mit schweren Migräneattacken noch helfen können, wenn alle Schmerzmittel versagen. Was aber genauso wichtig ist, unser Verständnis der Migräne hat sich in den letzten 20 Jahren immens vergrößert. Die Medizin setzt die Triptane nicht nur erfolgreich ein, sie kennt auch ihren Wirkmechanismus.

## Grenzen der Triptane

Und doch gibt es Patienten, die vom Fortschritt der Triptane nicht profitieren konnten. Grundsätzlich gibt es hierfür im Einzelfall drei mögliche Gründe:

1. Unwirksamkeit selbst der potentesten Triptane
2. Unverträglichkeit selbst der mildesten Triptane
3. Vorliegen von Gegenanzeigen für den Einsatz von Triptanen
  - a. Begründeter Verdacht oder Vorliegen irgendeiner Durchblutungsstörung
  - b. Nicht ausreichend einstellbarer Bluthochdruck.
  - c. Auftreten ausgeprägter und lang anhaltender Migräneattacken während der Kopfschmerzphase (z. B bei der hemiplegischen

Migräne oder der Migräne vom Basilaristyp)

Grund für diese Einschränkungen ist die gefäßverengende Wirkung der Triptane, die besonders die Blutgefäße des Kopfes betrifft. Darüber hinaus wird aufgrund unzureichender Datenlage noch immer vom Einsatz der Triptane in der Schwangerschaft oder Stillzeit abgeraten.



Hartmut Göbel,  
Kiel

## Hoffnungsträger CGRP-Antagonisten

Damit besteht weiterhin ein Bedarf für Therapiealternativen zu den Triptanen bei Patienten mit schweren Migräneattacken. Im Oktober 2007 wurden nun erstmals Daten zur Wirksamkeit einer Substanz mit dem Namen MK-0974 bei Migräne veröffentlicht. MK-0974 gehört zur Gruppe der CGRP-Antagonisten, einer Wirkstoffgruppe, die verspricht, die mögliche Alternative zu den Triptanen zu werden.

Um den Wirkmechanismus der CGRP-Antagonisten zu verstehen, muss man einen Blick auf die heutige Vorstellung über die Abläufe im Gehirn während einer Migräne werfen.

## Wirkmechanismus

Bei der Entstehung der Migräne spielen Erbfaktoren eine entscheidende Rolle. Mehr als 70% der Betroffenen kennen Familienangehörige ersten Grades (Eltern, Geschwister oder Kinder), die ebenfalls unter Migräne leiden. Kinder von Migränepatienten haben ein im Vergleich zu Gleichaltrigen um den Faktor 2 bis 4 erhöhtes Risiko, ebenfalls eine Migräne zu entwickeln. Für eine Unterform der Migräne, die familiäre hemiplegische Migräne, konnten inzwischen zugrunde liegende Gendefekte identifiziert werden. Diese sind verantwortlich für die bei Migränepatienten so charakteristische Überempfindlichkeit gegenüber vielfältigen inneren und äußeren Reizen, den sogenannten Triggerfaktoren. Hierzu zählen u.a. Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, hormonelle Schwankungen, Veränderung des Blutzuckerspiegels oder des aktuellen Stressniveaus, ungewohnte körperliche Belastungen oder Geruchs-, Lärm- oder Flackerlichtbelästigungen. Das bedeutet, dass zwar die genetische Veranlagung für die Migräne über die Generationen



**CGRP-Antagonisten werden die Optionen für die Migräne-Akuttherapie und für eine wirksame Versorgung deutlich erweitern**

weitergegeben wird, ob eine Migräne im Einzelfall dann aber tatsächlich auftritt und wenn ja, wie stark und wie häufig, ist aber weitestgehend von Umweltfaktoren abhängig.

Verantwortlich für den eigentlichen Migränekopfschmerz ist nach aktuellen Vorstellungen eine neurogene Entzündung im Bereich der Blutgefäße der Hirnhaut. Die Entzündung führt zu einer Überempfindlichkeit von Schmerzrezeptoren in der Hirnhaut. Das einfache Pulsieren der Blutgefäße der Hirnhaut wird zum hämmernden pochenden Migräneschmerz - jede körperliche Belastung, ja schon Bücken allein führt zur weiteren Schmerzverstärkung.

### Selektiver Schlüsselfaktor CGRP

Entscheidend für die Entstehung der Entzündung ist nach heutiger Kenntnislage ein Eiweißstoff, der aus Nervenfasern des in der Migräneattacke aktivierten N. trigeminus freigesetzt wird: das CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide). Erhöhte CGRP- Spiegel wurden schon 1988 im venösen Blut von Patienten während einer Migräneattacke nachgewiesen. Nach Ende der Attacke oder nach erfolgreicher Behandlung mit einem Triptan normalisiert sich der CGRP-Spiegel wieder. Die Wirkung der Triptane bei Migräne dürfte auf die Hemmung der Freisetzung des CGRP zurückzuführen sein. Dieser erwünschte Effekt wird über einen bestimmten Serotoninrezeptor vermittelt, den 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptor. Triptane aktivieren jedoch auch einen anderen Serotoninrezeptor, den 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor, der den unerwünschten gefäßverengenden Effekt vermittelt.

Hier setzen nun die CGRP-Antagonisten an. Ohne wie Triptane Serotoninrezeptoren zu beeinflussen (und z.B. Blutgefäße zu verengen), blockieren sie direkt den CGRP-Rezeptor. Das in der Migräneattacke freigesetzte CGRP findet als Ergebnis keinen freien Rezeptor, an den es binden könnte und kann damit keinen Schaden anrichten. Die Entstehung bzw. Aufrechterhal-

tung der Entzündung wird unterbrochen und die Migränebeschwerden klingen ab.

### Überlegene Wirksamkeit und Verträglichkeit

In einer von Ho und Mitarbeitern im Fachblatt *Neurology* (1) veröffentlichten Untersuchung konnte gezeigt werden, dass der CGRP-Antagonist MK-0974 (Telcagepant) eine akute Migräneattacke genauso effektiv unterbrechen kann wie das Rizatriptan. Im Vergleich hielt die Wirkung sogar deutlich länger an, so dass die Wiederkehrkopfschmerzrate erfreulicherweise geringer ausfiel. So waren je nach Dosierung zwischen 22 und 39 % der Patienten auch noch 24 Stunden nach Einnahme von MK-0974 komplett schmerzfrei - verglichen mit 18 % bei Maxalt und nur 11 % bei Placebo. Dieser Wirkparameter der „anhaltenden Schmerzfreiheit“ gilt als der härteste und aussagekräftigste Zielparameter überhaupt in der Migräneattackentherapie. Er vereint zwei Hauptforderungen an ein Migränemittel, es soll komplette Schmerzfreiheit erreichen und der Kopfschmerz soll dann auch nicht wiederkommen. Die Verträglichkeit von MK-0974 war dabei gut. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten gar nicht auf. Am häufigsten als Nebenwirkungen angegeben wurden Übelkeit, Schwindel und Müdigkeit, also Beschwerden, die auch Migränesymptome sein können. Entsprechend fand man diese Nebenwirkungen auch in der Placebogruppe.

### Langzeitergebnisse noch offen

In einer weiteren Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von MK-0974 gegenüber Zolmitriptan untersucht (2). Auch dabei fand sich eine ähnliche Wirksamkeit bei verbesserter Verträglichkeit. Aktuell wird in internationalen Studien die Wirksamkeit und Verträglichkeit von MK-0974 auch im Langzeiteinsatz analysiert. ■

Hartmut Göbel, Kiel

### Weiterführende Literatur

1. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, Lines CR, Rapoport AM; MK-0974 Protocol 004 study group. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology*. 2008 Apr 15;70(16):1304-12.
2. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2008 Dec 20;372(9656):2115-23