

Behandlung akuter Migräne: eine neue herzschonende Alternative zu den Triptanen, Lasmiditan, ist vielversprechend in klinischen Studien

Datum: 11.05.2018

Original Titel:

The safety and efficacy of the 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine

Wie genau eine Migräne entsteht, mit massiven, typischerweise pochenden Schmerzen sowie vielfältigen Symptomen wie beispielsweise Lichtempfindlichkeit, Gähnen oder starker Übelkeit, ist immer noch ein komplexes Forschungsthema mit vielen Fragezeichen. Das zunehmende Verständnis für die Erkrankung hilft nach und nach, neue therapeutisch nutzbare Ziele auszumachen und dafür auch innovative Medikamente zu entwickeln. Dr. Raffaelli und Kollegen von der Berliner Charité bewerteten nun in einem Übersichtsartikel den Wissensstand zu Wirksamkeit und Sicherheit des neuartigen Medikament Lasmiditan zur Behandlung akuter Migräneattacken. Genaueres zu den neurobiologischen Grundlagen dieses Mittels berichteten zeitgleich (2018) Rubio-Beltrán und Kollegen in der medizinwissenschaftlichen Zeitschrift *Pharmacology and Therapeutics*.

Der bisherige Goldstandard zur Behandlung einer akuten Migräne sind die Triptane. Diese gehören zur Klasse der sogenannten 5-HT_{1B/1D/(1F)}-Rezeptoragonisten. Dies bedeutet, dass sie auf verschiedene Rezeptoren für den Gehirnbotsstoff Serotonin einwirken. Einmal wirken sie auf die 5-HT_{1B}-Rezeptoren, die in Blutgefäßen des Gehirns integriert sind und durch eine Aktivierung zur Verengung der Gefäße führen. Triptane wirken aber auch auf die 5-HT_{1D}-Rezeptoren, die in den Nervenfasern des Trigeminusnervs die Freisetzung des CGRP-Eiweißes verhindern. Letzteres kann während einer aktiven Migräne vermehrt im Blut nachgewiesen werden und ist auch Therapieziel der neuen biotechnologischen Medikamente, der CGRP-Antikörper. Und schließlich aktivieren Triptan auch 5-HT_{1B/1D/1F}-Rezeptoren im Gehirn, die in die Schmerzverarbeitung involviert sind und bei Aktivierung Schmerzen lindern können. Unglücklicherweise sind einige dieser von den Triptanen aktivierten Rezeptoren auch in Herzarterien vorhanden, in denen sie dann auch eine Verengung der Gefäße bewirken – nicht sinnvoll bei Menschen beispielsweise mit erhöhtem Herzinfarktrisiko. Entsprechend sollte die Gruppe der Migränepatienten, bei denen auch Herz-Kreislaufisrisiken vorliegen, nicht mit Triptanen behandelt werden. Die Entwicklung eines Medikaments ohne Wirkung auf die Blutgefäße ist daher ein wichtiges Ziel der Migränerforschung.

Ditane sind eine solche Neuentwicklung. Lasmiditan ist eines dieser Ditane, welches auch ‚neuronal aktiver Antimigräne-Agent‘ (NAAMA) genannt wird. Dieser ‚selektive 5-HT_{1F}-Rezeptoragonist‘ aktiviert nur die Rezeptoren in den Trigeminusnervenfasern, wie auch in reinen Laborstudien gezeigt werden konnte. Damit überlappt seine Wirkung mit der der Triptane. Lasmiditan aktiviert allerdings keine der Rezeptoren in den Blutgefäßen. Es bewirkt daher keine Verengung der Herzgefäße, zeigte sich aber trotzdem als wirksam gegen Migräneattacken. In den ersten klinischen Studien der Phasen II und III wirkte Lasmiditan messbar besser als ein Scheinmedikament. Diese Wirksamkeit zeigt, dass eine Beeinflussung der Blutgefäßweite nicht wesentlich für die Migränebehandlung ist. Im Gegenteil wird dadurch die Rolle von sogenannten zentralnervösen Prozessen, also Abläufen im Gehirn, bei der Entwicklung einer Migräneattacke gestärkt.

Wie genau Lasmiditan wirkt ist bisher noch nicht geklärt. Sein Wirkort, das Trigeminessystem, deutet aber auf einen Effekt auf die Freisetzung des CGRP-Eiweißes hin – welches damit ein zentraler Dreh- und Angelpunkt für Triptane, Ditane und die neuen Biologika-Antikörper zu sein scheint. Die chemische Form des Lasmiditan dagegen scheint besonders für eine Wirkung auf schmerzhemmende Nervenbahnen im Gehirn zu deuten. Genaueres wird die weitere Forschung zeigen müssen.

Lasmiditan durchdringt die Blut-Gehirnschranke und kann daher nicht nur gegen die Migräne wirken, sondern auch zu Nebenwirkungen im zentralen Nervensystem führen. Diese Nebenwirkungen werden allerdings nach bisheriger Datenlage als mild bis mäßig bewertet.

Nach Expertenmeinung ist Lasmiditan also ein vielversprechendes Medikament für die Therapie akuter Migräne. Dies trifft ganz besonders auf die Patienten zu, die erhöhte Risiken für Herz-Kreislaufkrankungen haben und daher keine Triptane nehmen können. Die Ergebnisse einer derzeit aktiven klinischen Studie der Phase III werden zeigen, wie gut Lasmiditan, trotz der Nebenwirkungen, die Optionen bei der Migränebehandlung erweitern könnte. Für Patienten, denen Triptane nicht offenstehen, entwickelt sich daher hier eine ganz neue, hoffentlich bald einsetzbare Behandlungschance.

Referenzen:

Raffaelli B, Israel H, Neeb L, Reuter U. The safety and efficacy of the 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(13):1409-1415. doi:10.1080/14656566.2017.1361406.