

## Gepanten gegen akute Migräne: Rimegepant ist bisher weiter vielversprechend und verträglich

**Datum:** 10.07.2018

**Original Titel:**

Targeted CGRP Small Molecule Antagonists for Acute Migraine Therapy

**Rimegepant scheint ein vielversprechendes Medikament für die Behandlung akuter Migräne zu sein. Trotz der Ähnlichkeiten im Effekt auf das Migräneeiprotein CGRP wirken die Gepanten anders als die Triptane - einerseits ohne die Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. Andererseits deuten nachträgliche Analysen der Daten von Studien mit Telcagepant und Zolmitriptan auch an, dass Patienten, die nicht auf Triptane ansprachen, besser auf die Gepanten anzusprechen schienen. Einer großen Zahl von Migränebetroffenen kann bisher nicht mit Triptanen geholfen werden - wegen Herz-Kreislaufisrisiken, oder weil die Triptane schlicht nicht wirken. Für diese könnte es also doch noch bald neue Medikamente geben, die zum Ende der akuten Migräneattacke verhelfen könnten.**

---

Inzwischen dürfte fast jedem Migränepatienten das Migräneeiprotein CGRP ein Begriff sein: dieses kleine Eiweiß, das mit dem Calcitoninrezeptor in Zusammenhang steht (daher der Name: *calcitonine gene related peptide*) bietet eine echte Angriffsfläche für die Migränebehandlung. Die Kopfschmerzspezialisten Dr. Holland und Dr. Goadsby vom King's College in London berichteten nun in einer Übersichtsarbeit vom aktuellen Status der auf CGRP-abzielenden Medikamente.

CGRP ist vermehrt im Blut zu finden während einer Migräne, aber Triptane ziehen nicht nur den Schmerz, sondern auch das CGRP ab. Aktuelle Biologika, die biotechnologisch gewonnenen Antikörper gegen das CGRP bzw. seinen Rezeptor scheinen erstaunlich gut zur akuten und vorbeugenden Behandlung von Migräne zu wirken, wie bisherige klinische Studien zeigen. Das erste aus dieser Reihe könnte noch 2018, zumindest in den USA, zur Behandlung zugelassen werden. Die gesammelten CGRP-Medikamente sind damit aber noch nicht komplett aufgelistet. Es fehlen die Gepanten. Von diesen Substanzen wurde als Fortentwicklung nach den Triptanen erst viel erwartet: akute Wirkung über das CGRP als sogenannte CGRP-Antagonisten, aber ohne Nebenwirkungen im Herz-Kreislauf-System. Frühe Ergebnisse zeigten dann auch das große Potential der kleinen Moleküle und bereiteten damit schließlich die Grundlage für die Entwicklung der biotechnologischen Antikörper gegen das CGRP. Jedoch schieden recht früh einige der Gepanten (Olcagepant und Telcagepant) aufgrund ihrer Nebenwirkungen, Leberschäden, aus.

### **Zwei Substanzen aus der Gepanten-Klasse werden aktuell in klinischen Tests überprüft: Ubrogepant und Rimegepant**

Rimegepant (auch als BMS-927711 oder BHV3000 bezeichnet) ist inzwischen in klinischen Studien der Phase III angelangt. Die neuesten dieser Studien, eine mit 1503, die andere mit 1490 Teilnehmern, wurden erst im Januar 2018 beendet. Für weitere Studien in den USA werden aktuell Teilnehmer, die unter Migräne leiden, rekrutiert. Wie gut waren die bisherigen Ergebnisse mit dem

Medikament? In einer randomisierten und kontrollierten Studie (Marcus und Kollegen, 2014 im Fachjournal *Cephalalgia* erschienen) erhielten Patienten zufällig entweder Rimegepant (10, 25, 75, 150, 300 oder 600 mg) oder Sumatriptan (100 mg) zur Behandlung einer akuten Migräneattacke. Die Patienten wussten dabei nicht, welches der Mittel in welcher Dosierung sie einnahmen. Nach 2 Stunden waren 35 % der Patienten mit Sumatriptan und 33 % der Patienten mit 150 mg Rimegepant schmerzfrei. Mit Placebo waren die Migräneschmerzen dagegen nur bei 15 % der Patienten nach 2 Stunden verschwunden. Auch Rimegepant in einer Dosierung von 75 mg und 300 mg erreichten Schmerzfreiheit nach 2 Stunden für etwa ein Drittel der Patienten (31 % bzw. 30 %). Interessanterweise hatte die höchste Dosis, 600 mg, bei weniger Patienten (25 %) Erfolg. Das Medikament konnte in allen Dosierungen die Licht- und Geräuschempfindlichkeit vergleichbar zum Sumatriptan verbessern. Diese Wirksamkeit war deutlich nach 2 Stunden und hielt bis zu 24 Stunden an. Kritische Frage bei den Gepanten: die Leber der Studienteilnehmer schien nicht beeinträchtigt zu sein. Erhöhte Leberwerte fanden sich bei einem Patienten in der 75 mg Rimegepant-Gruppe ebenso wie bei einem Patienten in der Placebogruppe. Anzeichen für Leberschäden (wie beispielsweise erhöhte Aminotransferase-Werte) lagen allerdings in keinem Fall vor.

### **Vielversprechendes Akutmedikament Rimegepant in der Phase III**

Rimegepant scheint damit immer noch ein vielversprechendes Medikament für die Behandlung akuter Migräne zu sein. Trotz der Ähnlichkeiten im Effekt auf das CGRP wirken die Gepanten schließlich anders als die Triptane - einerseits ohne die Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. Andererseits deuten nachträgliche Analysen der Daten von Studien mit Telcagepant und Zolmitriptan auch an, dass Patienten, die nicht auf Triptane ansprachen, besser auf die Gepanten anzusprechen schienen. Einer großen Zahl von Migränebetroffenen kann bisher nicht mit Triptanen geholfen werden - wegen Herz-Kreislaufisiken, oder weil die Triptane schlicht nicht wirken. Für diese könnte es also doch noch bald neue Medikamente geben, die zum Ende der akuten Migräneattacke verhelfen könnten.

#### **Referenzen:**

Holland PR, Goadsby PJ. Targeted CGRP Small Molecule Antagonists for Acute Migraine Therapy. *Neurotherapeutics*. March 2018. doi:10.1007/s13311-018-0617-4.