

# Die CGRP-Story

**Die Blockade des Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) ist eine vielversprechende spezifische Therapie in der Behandlung der episodischen, aber auch der chronischen Migräne. Die Sicherheit und Verträglichkeit der CGRP-Antagonisten ist vergleichbar mit Placebo. CGRP-Antikörper bieten somit Potenzial für einen Paradigmenwechsel in der Migränetherapie, wo bisher das «kleinste Übel» gewählt oder mit den Nebenwirkungen gezielt behandelt wurde.**



Andreas R. Gantenbein

von Andreas R. Gantenbein

## Einleitung

Die Geschichte beginnt 1983 mit der Entdeckung des Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) durch M. Rosenfeld (1). Bei der Erforschung des Calcitonin-Gens und der Produktion des Schilddrüsenhormons Calcitonin fand er mit seiner Gruppe ein Neuropeptid, das durch eine veränderte Prozessierung der mRNA («alternative splicing») in neuronalem Gewebe entsteht. CGRP besteht aus 37 Aminosäuren und kommt in einer  $\alpha$ - und  $\beta$ -Unterform vor. CGRP wird sowohl in zentralen wie peripheren Neuronen gebildet und gilt als einer der stärksten Vasodilatoren. Früh wurde die Involvement in die Schmerzverarbeitung entdeckt. Da insbesondere die Zellen im trigeminalen Ganglion zur Produktion von CGRP beitragen und aufgrund der vasodilatatorischen Wirkung von CGRP war eine Verbindung zur Migräne naheliegend. Goadsby und Edvinsson beschrieben 1988 die vermehrte trigeminale CGRP-Freisetzung bei Schmerzen im Tierexperiment (2). Aber auch bei Menschen fanden sich während Migräne und Clusterkopfschmerz fast doppelt so hohe Konzentrationen im Jugularvenenblut im Vergleich zu gesunden Kontrollen oder ausserhalb der Attacken (3, 4). Interessanterweise konnte in der gleichen Studie auch gezeigt werden, dass 5-HT<sub>1</sub>-Agonisten, besser bekannt als Triptane, die erhöhten Messwerte normalisierten (3). Eine CGRP-Ausschüttung kann an trigeminalen Neuronen im Tierexperiment durch Kaliumchlorid (über die Membrandepolarisierung), durch Capsaicin (über Schmerzstimulierung), aber auch durch Entzündungsmediatoren wie Histamin, Bradykinin, Serotonin und Prostaglandin, ausgelöst werden.

## Therapeutische Wirkung einer Blockade der CGRP-Freisetzung

Die Entdeckung oben beschriebener Zusammenhänge stimulierte weitere Forschungsaktivität. Die Gruppe von Olesen konnte als Erste zeigen, dass eine Infusion mit CGRP bei Migränebetroffenen eine Schmerzattacke aus-

lösen kann (5). Dieselbe Gruppe konnte später zeigen, dass mit einer Infusion eines CGRP-Antagonisten Migränekopfschmerzen behandelt werden können (6). Es folgten Studien mit oralen CGRP-Antagonisten, die in der Akutphase ebenso Wirkung zeigten, ohne den «gefürchteten» vasokonstriktorisches Effekt der Triptane. Bei täglicher Einnahme als Prophylaktikum fanden sich jedoch Hinweise für eine Lebertoxizität, was dazu führte, dass die Medikamentenentwicklung eingestellt wurde (7).

Es dauerte einige Jahre, bis die ersten Studien zu den CGRP-Antikörpern folgten. Der Weg schien der richtige. Mit der medizinischen Entwicklung im Bereich der Antikörper konnte direkter in das CGRP-System eingegriffen werden, das Peptid respektive der Rezeptor konnte nachhaltig blockiert werden. Dies barg die Hoffnung, die Sicherheit und Verträglichkeit optimieren zu können. Zum ersten Mal in der Geschichte der Migränetherapie kam es somit zu einer direkten Entwicklung eines migräneprophylaktischen Medikaments über einen entdeckten pathophysiologischen Mechanismus.

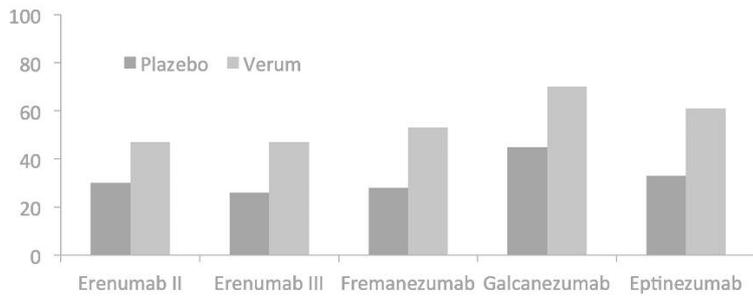
Inzwischen liegen Phase-II-Studien von vier verschiedenen CGRP-Antikörpern vor, welche eine vergleichbare Wirkung in der Behandlung der episodischen, aber auch der chronischen Migräne zeigen (8–11). Für Erenumab, einen CGRP-Rezeptor-Antagonisten, und für Fremanezumab (Ligandenblockierung am Peptid) wurden vor Kurzem Phase-III-Studien publiziert, die neben der Bestätigung der Wirksamkeit auch eine sehr gute Verträglichkeit zeigen (12, 13) (Kasten).

In allen bisherigen Studien finden sich auch Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen. Ohne dass es bisher direkte Vergleichsstudien mit Standardmedikamenten gäbe, scheint die Wirksamkeit auf den ersten Blick nicht revolutionär besser. Auf den zweiten Blick jedoch gibt es eine grosse Zahl von Respondern, die über den definierten Messzeitraum keine Migränekopfschmerzen mehr hatten, sogenannte 100-Prozent-Responder. Zudem findet sich auch bei Patienten, die vorher kein Ansprechen auf mehrere Standardprophylaxen zeigten, eine signifikante Reduktion der Migränetage.

**Kasten:**

**Ansprechraten der CGRP-Antikörper**

Die 50-Prozent-Ansprechraten in den bisher publizierten Studien bei der episodischen Migräne (8–12): Erenumab (AMG334, 1-mal monatlich, subkutan) Phase II und Phase III, Fremanezumab (TEV48125, 1-mal monatlich/3-monatlich, subkutan), Galcanezumab (LY2951742, 1-mal monatlich, subkutan) und Eptinezumab (ALD403, 3-monatlich, intravenös).



Von einer Revolution kann allenfalls beim Betrachten der Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten gesprochen werden. In neusten Phase-III-Studien waren die Nebenwirkungen vergleichbar mit Plazebo (12, 13). Man sucht bis jetzt vergeblich nach einem eindeutigen Signal, insbesondere scheint die kardiovaskuläre Verträglichkeit gut, und es findet sich keine Lebertoxizität. Im Gegensatz zur Antikörpertherapie bei entzündlichen oder onkologischen Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis) wird das Immunsystem nicht moduliert. Hinzu kommen mögliche Vorteile hinsichtlich der Compliance und Adhärenz aufgrund der monatlichen Applikation einer subkutanen Injektion (oder Infusion). Die Patienten müssen nicht jeden Tag an die Medikamenteneinnahme (und deren Nebenwirkungen) denken. CGRP-Antikörper bieten somit Potenzial für einen Paradigmenwechsel in der Migränetherapie, wo bisher das «kleinste Übel» gewählt oder mit den Nebenwirkungen gezielt behandelt wurde (14). Das Einsatzspektrum erscheint breit: Migräne mit und ohne Aura, episodische oder chronische Migräne, auch bei Medikamentenübergabe finden sich Wirkungshinweise (15). Nicht zuletzt sind auch bei Clusterkopfschmerz ähnliche Effekte zu erwarten. Insbesondere für episodische Clusterkopfschmerzpatienten wäre eine einmalige Behandlung für die Clusterepisode äusserst willkommen. Die Zulassungsstudien sind bei den entsprechenden Regulatorien in Bearbeitung. Mit einer Markteinführung

darf innerhalb des nächsten Jahres gerechnet werden. Sicherlich wird der Preis höher sein als bei den bekannten Migräneprophylaxen. Entsprechend ist eine Selektionierung der Patienten wichtig, um eine möglichst hohe individuelle Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit zu erreichen.

*Korrespondenzadresse:*

*PD Dr. med. Andreas R. Gantenbein*

*Chefarzt Neurologie*

*Präsident Schweizerische Kopfweggesellschaft*

*RehaClinic Bad Zurzach*

*Quellenstrasse 34*

*CH-5330 Bad Zurzach*

*E-Mail: a.gantenbein@rehaclinic.ch*

**Literatur:**

- Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale WW, Evans RM: Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature*. 1983; 304: 129–135.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R: Release of vasoactive Peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988; 23: 193–196.
- Goadsby PJ, Edvinsson L: The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993; 33: 48–53.
- Goadsby PJ, Edvinsson L: Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attack therapies. *Brain*. 1994; 117: 427–434.
- Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J: CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002; 22: 54–61.
- Olesen J, Diener HC, Husstedt IW: Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *NEJM*. 2004; 350: 1104–1110.
- Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, Lines C, Edvinsson L, Goadsby PJ, Michelson D: Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology*. 2014; 83: 958–966.
- Dodick D et al.: Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurology* 2014; 13: 1100–1107.
- Dodick D et al.: Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurology* 2014; 13: 885–892.
- Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, Loupe PS, Burstein R, Newman LC, Lipton RB: Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 1081–1090.
- Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, Saper J, Cady R, Chon Y, Dietrich J, Lenz R: Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 382–390.
- Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA: A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377(22): 2123–2132.
- Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E: Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2113–2122.
- Sandor PS, Gantenbein AR: Positive Nebenwirkungen und komorbiditätsbezogene Therapie, *Psychiatrie & Neurologie*, 2013; 1: 13–15.
- Tepper SJ et al.: Poster presented at American Headache Society, 59<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, Boston, MA; June 8–11, 2017.