

Prophylaxe der episodischen Migräne

CGRP-Rezeptorantagonist reduziert Migränetage

Fragestellung: Ist Atogepant, ein Antagonist am Rezeptor des Calcitonin Gene-Related Peptides (CGRP), in der Prophylaxe der episodischen Migräne wirksam?

Hintergrund: Das Neuropeptid CGRP spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne. Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor werden erfolgreich zur Prophylaxe der episodischen und chronischen Migräne eingesetzt. CGRP-Rezeptorantagonisten wie Rimegepant und Ubrogapant wurden zur Behandlung von akuten Migräneattacken entwickelt und haben sich in dieser Indikation als wirksam erwiesen. Der CGRP-Rezeptorantagonist Atogepant wird zur Prophylaxe der Migräne untersucht.

Patienten und Methodik: Atogepant ist ein oral verabreichter CGRP-Rezeptorantagonist. Für diese doppelblinde Phase-IIb/III-Studie wurden Erwachsene im Alter von 18–75 Jahren mit 4–14 Migränetagen pro Monat randomisiert. Sie erhielten Placebo, Atogepant 10 mg einmal täglich, 30 mg einmal täglich, 60 mg einmal täglich, 30 mg zweimal täglich, oder 60 mg zweimal täglich.

Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 727–37

lich. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der monatlichen Migränetage über zwölf Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert.

Ergebnisse: Für die Studie wurden insgesamt 825 Patienten randomisiert, von denen 714 (87 %) Frauen waren. Die Migräne bestand im Mittel seit 17,5 Jahren. Insgesamt 232 Studienteilnehmer (28 %) hatten bereits zuvor eine Migräneprophylaxe angewendet. Die primäre Wirksamkeitsanalyse umfasste 795 Patienten.

Über die gesamte zwölfwöchige Behandlungsperiode zeigte sich unter allen fünf Atogepant-Dosierungen eine signifikante Reduktion der monatlichen Migränetage versus Placebo. Der Unterschied gegenüber Placebo betrug zwischen 0,7 und 1,4 Tage. Die 50 %-Responderrate war aber nur für die beiden Dosierungen von zweimal 30 mg und zweimal 60 mg signifikant. Die häufigsten therapiebedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Übelkeit und Müdigkeit.

Schlussfolgerungen: In einer randomisierten placebokontrollierten Dosisfindungsstudie reduzierten fünf verschiedene Dosierungen von Atogepant zwischen 10 mg und 60 mg ein- oder zweimal täglich die Häufigkeit von Migränetagen bei Patienten mit episodischer Migräne. Bei höheren Dosierungen traten zentrale Nebenwirkungen auf.

– **Kommentar** von Hans-Christoph Diener, Essen

Erste Studie zur Migräneprophylaxe mit CGRP-Rezeptorantagonist

Es handelt sich hier um die erste Studie, bei der ein CGRP-Rezeptorantagonist zur Prophylaxe der Migräne eingesetzt wurde. Die beiden anderen verfügbaren CGRP-Rezeptorantagonisten Rimegepant und Ubrogapant wurden bisher ausschließlich zur Therapie akuter Migräneattacken untersucht. Die vorliegende Studie zeigt, dass Atogepant in der Prophylaxe der episodischen Migräne wirksam ist. In indirekten Vergleichen liegt die monatliche Reduktion der Migränetage etwa in dem Bereich, wie sie für die monoklonalen Antikörper gegen CGRP- oder den CGRP-Rezeptor beobachtet wurden. Bezogen auf die 50 %-Responderrate waren allerdings nur die beiden höheren Dosierungen wirksam, wenn Atogepant zweimal täglich gegeben wurde. Im Gegensatz zu monoklonalen Antikörpern können CGRP-Rezeptorantagonisten die Blut-Hirn-Schranke überwinden und dort zu zentralen Nebenwirkungen führen. Diese wurden in der vorliegenden Studie auch tatsächlich dosisabhängig gefunden.

Verstörend ist allerdings die Tatsache, dass bisher keinerlei Daten zur Pharmakologie von Atogepant beim Menschen publiziert wurden. Soweit bisher bekannt ist, kommt es wahr-

scheinlich auch zu keiner pharmakologischen Interaktion zwischen CGRP-Rezeptorantagonisten und monoklonalen Antikörpern gegen CGRP. Wichtig ist auch die Beobachtung aus präklinischen Modellen, dass CGRP-Antagonisten wahrscheinlich nicht zu einem Dauerkopfschmerz durch Übergebrauch von Migränemitteln führen [1].

Referenz

1. Navratilova E et al. *Cephalalgia* 2020; 40: 892–902



Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Medizinische Fakultät der Universität
Duisburg-Essen
E-Mail: h.diener@uni-essen.de