Gepante im klinischen Alltag

Die Blockade von CGRP oder dessen Rezeptor hat die Migränetherapie revolutioniert. Zuletzt wurden in der Schweiz zwei Gepante zugelassen, Antagonisten des CGRP-Rezeptors, die als Tabletten als Akuttherapie oder zur Prophylaxe von Migräneattacken eingenommen werden. Mit der Zulassung von zwei weiteren Gepanten in der Zukunft ist zu rechnen. Dieser Artikel fasst deren Eigenschaften und Entwicklung zusammen und diskutiert Anwendungsmöglichkeiten.

von Heiko Pohl

Einleitung

Als das Calcitonin gene-related peptide (CGRP) 1982 entdeckt wurde, war dessen Bedeutung für die Migränetherapie noch nicht abzusehen (1,2). Immerhin ergaben sich aber bereits 1985 erste Hinweise auf dessen Rolle bei der Vasodilatation (3), von der man damals glaubte, sie sei zentral für die Pathophysiologie der Migräne. Schliesslich entdeckten Goadsby et al. 1990 den Anstieg der CGRP-Konzentration im Blut der Vena jugularis während eines Migräneanfalls (4). Sie gaben so den Startschuss für zahlreiche Forschungsprojekte, die letztlich zur Zulassung mehrerer Medikamente zur Migränetherapie führten.

Heiko Pohl
(Foto: zVg)

Bedeutung von CGRP

Inzwischen ist CGRP ausserordentlich gut untersucht (5). Es kommt in zwei Formen mit sehr ähnlicher Sequenz vor – α-CGRP und β-CGRP –, die aus unterschiedlichen Genen synthetisiert werden (5–7).

α-CGRP besteht aus 37 Aminosäuren und ist hauptsächlich im zentralen und im peripheren Nervensystem zu finden (5). Es wird insbesondere als Reaktion auf nozizeptive Reize ausgeschüttet (8). Dabei wird es von C-Nozizeptoren in grösseren Mengen freigesetzt als von A-Delta-Nozizeptoren, während A-Delta-Nozizeptoren mehr CGRP-Rezeptoren exprimieren (9).

β-CGRP besteht ebenfalls aus 37 Aminosäuren und kommt vor allem in enterischen Nervenzellen vor (5,10). Seine Bedeutung für den Magen-Darm-Trakt ist nicht bekannt. Überlegt wird aber, dass es wichtig für Reparatur und Homöostase der Mukosa sein könnte (11).

CGRP bindet an den G-Protein-gekoppelten CGRP-Rezeptor, der aus zwei Untereinheiten besteht: dem Calcitonin-Receptor-like-Rezeptor» (CLR) und das Receptor-Activity-modifying-Protein-1 (RAMP1) (5). Daneben bindet es auch an den Adrenomedullin-Rezeptor, der sich aus den Untereinheiten CLR und RAMP2 zusammensetzt und an den Amylin-Rezeptor, mit den Untereinheiten CLR und RAMP3 (5).

Die Aktivierung des CGRP-Rezeptors führt zu einer Vasodilatation, die zum Entstehen der neurogenen Entzündung beiträgt (12), und begünstigt das Auftreten einer peripheren und zentralen Sensibilisierung (13).

CGRP überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht (14), sodass dessen verstärkte Produktion im peripheren Nervensystem während einer Migräneattacke (4) seine Wirkung auch nur im peripheren Nervensystem entfaltet. Dass ein so wichtiger Aspekt der Pathophysiologie der Migräne im peripheren Nervensystem liegt, überrascht durchaus, zumal die Ursache des Anstiegs noch ungeklärt ist.

Entwicklung der Gepante

Bereits 1989 wurde über den ersten Rezeptorantagonisten berichtet, der aus den letzten 30 Aminosäuren von CGRP bestand. Er war aber zu Forschungszwecken und nicht zur Migränebehandlung entwickelt worden – zumal seine Affinität für den CGRP-Rezeptor geringer war als die von CGRP selbst (15).

Bald folgten Untersuchungen mit weiteren Rezeptorantagonisten. Für diese hatte man sich den Namen «Gepant» ausgedacht. Das «G» steht dabei für «gene» von «calcitonin gene» und «pant» für «Peptid-Antagonist» (16).

Der erste Gepant, der zur Behandlung von Migräne getestet wurde, war Olcegepant (auch als BIBN4096BS bezeichnet), der intravenös verabreicht wurde (17). Einige Jahre später folgten Telcagepant (auch als MK-0974 bezeichnet), MK-3207 und BI 44370 TA – alle zur oralen Einnahme (18–20). Zwar zeigten diese eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung von akuten Migräneanfällen (21,22), sie erwiesen sich jedoch auch als hepatotoxisch.

Diese Hepatotoxizität war bei Telcagepant in der Phase-III-Studie aufgefallen, die deshalb vorzeitig abgebrochen werden musste, und bei MK-3207 bereits in der Phase-I-Studie (22,23). Bei BI 44370 TA wurde bei einem Patienten ein deutlicher Anstieg der Leberenzyme beobachtet, von dem allerdings nicht klar war, ob dieser tatsächlich Folge der Behandlung war (20). Letztlich erreichte keines der Gepante der ersten Generation die Marktreife.

Zu diesem Zeitpunkt lag der Fokus auf der Akuttherapie – die Prophylaxe wurde erst später mit dem Aufkommen von monoklonalen Antikörpern ein Thema. Dabei hatten die Medi-

Tabelle 1:
Affinitäten unterschiedlicher Gepante für den CGRP-Rezeptor und die AMY-Rezeptoren

Diese wird als Inhibitionskonstante angegeben, also die Menge, die notwendig ist, die Aktivität des Rezeptors zu halbieren. Niedrigere Werte implizieren eine höhere Affinität.

	Affinität für den CGRP-Rezeptor (K_i in nM)	Affinität für den AMY_1-Rezeptor (K_i in nM)	Affinität für den AMY_3-Rezeptor (K_i in nM)
Atogepant (29)	0,026	2,4	1418
Rimegepant (31)	0,28	8,51	keine Daten
Ubrogepant (30)	0,067	8,2	keine Daten
Zavegepant	keine Daten	keine Daten	keine Daten

Abkürzungen: Ki: Inhibitionskonstante
Quelle: H. Pohl

Tabelle 2:
Übersicht über die Wirksamkeit der Gepante

Substanz	Einsatzmöglichkeit und Dosis	Schmerzfreiheit nach 2 Stunden (Akuttherapie)	50%-Responderrate (Prophylaxe)
Atogepant	Prophylaxe (60 mg/d p.o.)	–	52,0–60,8% bei Patienten mit 4–14 MMT (34–36) 41,0–41,8% bei Patienten mit CM (37,38)
Rimegepant	Akuttherapie (75 mg, p.o.) Prophylaxe (1 × 75 mg/2 d, p.o.)	21,2% (39) 19,6–20% bei Patienten mit 2–8 MMT, max. 15 MKT (40,41)	49% bei Patienten mit max. 18 MKT (42) 63,6% nach 4 Wochen, 80,9% nach 52 Wochen bei Patienten mit EM (43)
Ubrogepant	Akuttherapie (50 mg, p.o.)	19,2–21,8% bei Patienten mit EM und CM mit mindestens 48 h Schmerzfreiheit zwischen den Attacken (44, 45)	–
Zavegepant	Akuttherapie (10 mg nasal)	22,5–24% bei Patienten mit max. 8 MMT und 14 MKT (46,47)	–

Abkürzungen: EM: episodische Migräne; CM: chronische Migräne; MMT: monatliche Migränetage; MKT: monatliche Kopfschmerztage
Quelle: H. Pohl

kamente eine durchaus gute Wirksamkeit gezeigt: Schmerzfreiheit nach zwei Stunden hatten bis zu 44% der Patienten erreicht, die intravenös mit Olcegepant behandelt worden waren (21); von denen, die Telcagepant oral eingenommen hatten, hatten nach zwei Stunden bis zu 45% keine Schmerzen mehr (22). Die Wirksamkeit der aktuellen Gepante ist in *Tabelle 2* zum Vergleich aufgelistet.

Nach dem Aus der beiden Medikamente sollte es Jahre dauern, ehe weitere Gepante die Marktreife erreichen würden. Die Zulassungen der monoklonalen Antikörper gegen CGRP selbst (Eptinezumab, Galcanezumab, Fremanezumab) oder dessen Rezeptor (Erenumab) erfolgten vorher.

Inzwischen haben vier Gepante die Marktreife erreicht – Atogepant, Rimegepant, Ubrogepant und Zavegepant. Die ersten drei werden als Gepante der «zweiten Generation» bezeichnet; Zavegepant wird aufgrund seiner nasalen Applikation zur «dritten Generation» gerechnet (24). In der Schweiz zur Migränebehandlung zugelassen wurden Rimegepant im Oktober 2023 mit der Indikation Akuttherapie von Migräneanfällen mit oder ohne Aura und prophylaktische Behandlung der episodischen Migräne bei Erwachsenen, und Atogepant im März 2024 mit der Indikation prophylaktische Behandlung der Migräne bei Erwachsenen (25,26). Sie sind nicht lebertoxisch (27).

Die Bindungsstellen der Gepante im CGRP-Rezeptor liegen an der Kontaktstelle zwischen RAMP1 und CRLR (28). Sie blockieren neben dem CGRP-Rezeptor aber auch die Amylin-Rezeptoren AMY1 und AMY3 *(s. Tabelle 1)* (29–31).

Wirkung und Verträglichkeit der Gepante

Alle vier Gepante der zweiten und dritten Generation haben sich in klinischen Studien bei der Behandlung akuter Migräneanfälle oder deren Prävention als wirksam erwiesen *(Tabelle 2)*. In puncto prophylaktischer Wirkung dürften sie den monoklonalen Antikörpern ähnlich sein: Im direkten Vergleich unterschied sich die prophylaktische Wirkung von Galcanezumab von der von Rimegepant nicht (32). Allerdings könnte das Ansprechen vom Geschlecht abhängen: Eine Metaanalyse konnte bei Männern keine Wirksamkeit der Gepante in der Akuttherapie nachweisen (33). Bei der Prophylaxe gab es hingegen keine Geschlechterunterschiede.

Tabelle 3:
Sicherheitsdaten der Gepante: unerwünschte Ereignisse, die bei je mindestens 5% der Teilnehmenden aufgetreten sind

Substanz	Adverse Events
Atogepant (36)	Übelkeit (12%), Infekte der oberen Atemwege (5%), Nasopharyngitis (8%), Obstipation (5%)
Rimegepant (48)	Infekte der oberen Atemwege (8,8%), Nasopharyngitis (6,8%), Sinusitis (5,1%)
Ubrogepant (49)	COVID-19 (11,1%), Müdigkeit (7,6), Übelkeit (6,9%), verringerter Appetit (6%), Obstipation (6,1%), Infekte der oberen Atemwege (5,3%)
Zavegepant (46)	Dysgeusie (21%)

Quelle: H. Pohl

Tabelle 4:
Pharmakokinetik der Gepante

	Erreichen der maximalen Plasmakonzentration	Eliminationshalbwertszeit
Atogepant (59)	1– 2 Stunden	ca. 11 Stunden
Rimegepant (60)	ca. 1,5 Stunden	ca. 11 Stunden
Ubrogepant (61)	ca. 1,5 Stunden	5–7 Stunden
Zavegepant (52)	ca. 0,5 Stunden	6,55 Stunden

Quelle: H. Pohl

Gepante werden in der Regel gut vertragen, können aber dennoch unerwünschte Wirkungen haben *(Tabelle 3).*

Besondere Beachtung fand die Gewichtsabnahme im Zusammenhang mit der Behandlung mit Atogepant (50). Von denen, die mit 60 mg pro Tag einnahmen, fiel bei 4,9% das Körpergewicht um mindestens 7%. Die Ursache ist nicht geklärt. Einerseits könnte CGRP selbst einen Einfluss auf den Appetit haben (51). Andererseits könnte die Affinität des Moleküls zum Amylin-Rezeptor bedeutsam sein *(Tabelle 1)*. Allerdings wird bereits das Amylin-Analogon Pramlintid mit Gewichtsabnahme in Verbindung gebracht (52), sodass bei einem Rezeptorantagonisten nicht unbedingt dieselbe Wirkung zu erwarten wäre.

Eine relevante Hepatoxizität wurde bislang von keinem der Gepante der zweiten und dritten Generation berichtet (34,39,40,42,46,49). Als Grund für die Lebertoxizität von Telcagepant wird vermutet, dass dieser sowohl Atmungskette als auch Gallensäurentransporter hemmte; neuere Medikamente sollen höchstens einen dieser Mechanismen aufweisen. Zudem hemmt Rimegepant – anders als Telcagepant – die Gallensäuretransporter lediglich kompetitiv, sodass es bei einem Anstieg der Gallensäure aus der Bindungsstelle verdrängt würde (27).

Eigenschaften und Besonderheiten der Gepante

1. Eine Besonderheit der Gepante ist ihre kurze *Halbwertszeit,* die zwischen fünf und elf Stunden *(Tabelle 4)* und somit deutlich unter der der monoklonalen Antikörper (27–30 Tage) liegt (53–56). Folge ist, dass die Medikamente häufiger angewendet werden müssen. Ob sich daraus Nachteile hinsichtlich der Adhärenz ergeben, ist noch zu untersuchen. Andererseits ist der rasche Abbau von Vorteil, wenn ein Gepant wegen eines Kinderwunschs oder infolge Nebenwirkungen abgesetzt werden muss.
2. Denkbar ist, dass die tägliche Einnahme zu einer insgesamt *stabileren Serumkonzentration* führt als bei den monoklonalen Antikörpern. Bei diesen wird zuweilen eine Zunahme der Migränehäufigkeit kurz vor der nächsten Applikation berichtet («Wearing off») (57).
3. Eine weitere Besonderheit der Pharmakokinetik ist, das schnelle *Erreichen der maximalen Serumkonzentration (Tabelle 4),* was grundsätzlich den Einsatz als Akuttherapie ermöglicht; die Wirkung der Substanzgruppe ist also nicht nur auf die Prophylaxe beschränkt: Rimegepant hat sich zusätzlich auch bei der Akuttherapie als wirksam erwiesen. Ob auch Atogepant, das seine maximale Serumkonzentration ebenso schnell erreicht wie Rimegepant, zur Akuttherapie eingesetzt werden kann, wird derzeit untersucht (58).
4. Das *Verwischen der Grenzen zwischen Akuttherapie und Prophylaxe* ist ein Novum in der Kopfschmerztherapie, das neue Anwendungsmöglichkeiten eröffnet. Die Post-hoc-Analyse der Studiendaten von Rimegepant hat ergeben, dass dessen Einsatz als Akuttherapie auch eine gewisse prophylaktische Wirkung hat (63). Allein dadurch, dass akute Attacken behandelt werden, lässt sich also in einem gewissen Masse weiteren Attacken vorbeugen.
5. Die PRODROME-Studie untersuchte einen weiteren Ansatz. Sie zeigte, dass Ubrogepant auch dann schon hilfreich ist, wenn die betroffenen Patienten aufgrund von Vorboten lediglich vermuten können, dass sie eine Migräneattacke bekommen (64). Die Einnahme des Medikaments während der Prodromalphase verhinderte das Auftreten von Kopfschmerzen deutlich häufiger als Plazebo.
6. Auch die tägliche Einnahme von Gepanten scheint kein Problem zu sein: Bisher gibt es keinen Hinweis darauf, dass die Behandlung mit Gepanten zu einem *Medikamentenübergebrauchskopfschmerz* (MÜKS) führt (63).
7. Zu beachten sind aber mögliche *Interaktionen* der Substanzen. Nachdem die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder dessen Rezeptor keine relevanten Interaktionen aufweisen, ist bei den Gepanten etwas mehr Vorsicht nötig. Da sie hepatisch über CYP3A4 verstoffwechselt werden, könnten stärkere Inhibitoren der Enzyme den Abbau hemmen. Diese sind u.a. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, aber auch Grapefruitsaft. Ebenfalls den Abbau hemmen können starke OATP-Inhibitoren wie Rifampicin, Ciclosporin, Ritonavir (59,61,62,65).

Damit bei Atogepant in diesem Fall die Einnahmedosis angepasst werden kann, stehen Tabletten mit 10 mg zur Verfügung. Bei den anderen Gepanten muss ein Pausieren der Behandlung erwogen werden (65).

8. Zu beachten ist aber, dass fettreiche Mahlzeiten die *intestinale Resorption* von Gepanten verlangsamen, sodass die Spitzenkonzentrationen verzögert erreicht werden (66). Obwohl diesbezüglich keine Studienergebnisse vorliegen, kann es sinnvoll sein, die Medikamente unabhängig von fettreichen Mahlzeiten einzunehmen.
9. Wie die monoklonalen Antikörper auch, sind Gepante mangels Erfahrung nicht für den Einsatz während *Schwangerschaft und Stillzeit* zugelassen. Während der Stillzeit wäre ein Einsatz aber sehr wahrscheinlich kein Problem, da zumindest Rigemepant nur in so geringen Mengen in die Muttermilch übergeht, dass nicht von einer biologischen Wirkung auszugehen ist (67).
10. Anders als bei den monoklonalen Antikörpern, deren Wirksamkeit über Jahre hinaus bereits gut dokumentiert wurde (Langzeitdaten), sind die Beobachtungszeiträume für die Gepante kürzer – in der Regel maximal ein Jahr (35). Zudem wurden Patienten, die täglich Kopfschmerzen haben von vielen Studien ausgeschlossen *(Tabelle 2)*.

Auswahl des CGRP-Antagonisten

In der Schweiz sind derzeit sechs Medikamente zur Migräneprophylaxe zugelassen, die an CGRP oder dessen Rezeptor binden (68). Die Auswahl ist also gross. Da alle Substanzen wirksam sind und in der Regel gut vertragen werden, darf zunächst die individuelle Präferenz entscheiden – gemäss einer Umfrage bevorzugen viele Menschen mit Migräne die Behandlung mit Tabletten gegenüber Injektionen (69). Die folgenden Punkte mögen als weitere Hilfestellung bei der Auswahl des Medikaments dienen.

1. Gepante dürften gut geeignet sein für jene, die *Sorge vor unerwünschten Wirkungen* der Medikamente haben, da sie im Zweifel kurzfristig abgesetzt werden können.
2. Es gibt Hinweise darauf, dass CGRP-Antagonisten (monoklonale Antikörper *und* Gepante) das Auftreten eines *Rayanud-Syndroms* begünstigen (70–72). Daher ist bei entsprechender Prädisposition Vorsicht geboten. Sollen dennoch CGRP-Antagonisten eingesetzt werden, kann es sinnvoll sein, kurzwirksame Substanzen einzusetzen, zumal im Zusammenhang mit den länger wirksamen monoklonalen Antikörpern gegen CGRP in einem Fall eine Amputation des Fingerendglieds notwendig wurde (71).
3. Wenn das *Vergessen* der Medikamenteneinnahmen ein Problem ist, sind monoklonale Antikörper die beste Option. Da diese eine lange Halbwertszeit von 27 bis 30 Tagen haben (53–56), wird sich das Verschieben der Applikation um wenige Tage in der Serumkonzentration nur geringfügig bemerkbar machen.
4. Wer *sehr lange Reisen* unternimmt und sich keine Gedanken über die Kühlung der monoklonalen Antikörper oder Zollvorschriften machen möchte, wird je nach Dauer der Reise mit monoklonalen Antikörper zur dreimonatigen subkutanen (Fremanezumab) oder intravenösen (Eptinezumab) Applikation möglicherweise am besten beraten sein.
5. Da die Einnahme von Gepanten nicht mit einem MÜKS assoziiert ist (63), könnten sie sich besonders für Menschen eignen, die sehr viele Akutmedikamente wegen Kopfschmerzen einnehmen.
6. Besonders viele Frauen mit Migräne sind im *gebärfähigen Alter,* viele von ihnen haben einen Kinderwunsch und einige werden ungeplant schwanger werden (73). Solange noch keine ausreichenden Daten zur Sicherheit während der Schwangerschaft vorliegen, sollten die Medikamente vor Schwangerschaftseintritt abgesetzt werden. Bei Frauen mit sich konkretisierendem oder noch vagem Kinderwunsch könnte der Einsatz von Gepanten sinnvoll sein, da deren Halbwertszeit deutlich unter jener der monoklonalen Antikörper liegt.
7. Bei untergewichtigen Patientinnen und Patienten ist der Einsatz eines Medikaments zu erwägen, das nicht bekannt dafür ist, eine weitere Gewichtsabnahme zu provozieren (50).

Ausblick

Es ist denkbar, dass bislang noch nicht alle möglichen Einsatzgebiete der Gepante erforscht sind. Hier seien Szenarien skizziert, bei denen sich Gepante noch bewähren könnten. Zu bedenken ist, dass sich diese im Rahmen der aktuellen Limitatio nicht realisieren lassen (74).

1. Nicht alle Patientinnen und Patienten sprechen auf die Monotherapie mit monoklonalen Antikörpern oder Gepanten in ausreichendem Ausmass an (75). Bei ihnen wäre die *Kombinationstherapie* von monoklonalen Antikörpern gegen CGRP mit Gepanten eine denkbare Option. Hintergrund ist, dass die monoklonalen Antikörper sehr wahrscheinlich nicht jedes CGRP-Molekül blockieren können (76). Bislang gibt es zur Wirksamkeit der Kombinationstherapie zwar noch keine Daten. Immerhin ergaben sich aber bisher aus Safety-Studien keine Sicherheitsbedenken (77–79).
2. Es gibt immer wieder Patienten, die infolge einer vorübergehenden Belastungssituation – z.B. Nachtschichten (80) – eine transiente Zunahme ihrer Migränehäufigkeit erleben. Da bei ihnen der wahrscheinlichste Auslöser und dessen Dauer bekannt sind, ist eine *Kurzzeitprophylaxe* zu erwägen. Da die Wirkung der Medikamente sehr schnell einsetzt, könnte rasch reagiert werden.
3. Zahlreiche Patienten mit Migräne leiden an weiteren chronischen Schmerzen (z.B. Endometriose, Fibromyalgie, Rückenschmerzen) (81). Einige von ihnen nehmen deshalb so häufig Schmerzmedikamente ein, dass sie nahe an der Schwelle zum Übergebrauch sind. Werden bei ihnen Gepante zur Akuttherapie der Migräne eingesetzt, könnten möglicherweise NSAR und andere Schmerzmedikamente eingespart werden und so das Überschreiten der *«MÜKS-Schwelle»* verhindert werden.

MERKPUNKTE

- Gepante sind Antagonisten des CGRP-Rezeptors. Sie werden als Tabletten jeden oder jeden zweiten Tag zur Attackenbehandlung oder Migräneprophylaxe eingenommen.
- Auch wenn Gepante als Akuttherapie eingesetzt werden, können sie prophylaktische Wirkung haben; werden sie als Prophylaxe eingesetzt, können sie auch eine Attacke beenden. Die Grenzen zwischen den Kategorien lösen sich auf.
- Auch wenn Gepante als Akuttherapie eingenommen werden, führen sie nicht zu einem Medikamentenübergebrauchskopfschmerz.
- Zu beachten ist, dass Gepante mit anderen Medikamenten interagieren können. Bei stärkeren Inhibitoren von CYP3A4 und OATP ist Vorsicht geboten.

Fazit

In der Schweiz stehen derzeit sechs Medikamente zur Migräneprophylaxe zur Verfügung, die an CGRP oder dessen Rezeptor binden. Zusätzlich könnten zwei weitere Substanzen – Zavegepant und Ubrogepant – in den nächsten Jahren zugelassen werden. Alle sind wirksam und sicher in der Anwendung. Dass Gepante – mindestens Rimegepant – nicht nur als Prophylaxe wirksam sind, sondern sich auch zur Akutbehandlung eignen, eröffnet neue Möglichkeiten. Die Grenzen zwischen den Therapiesäulen Akutbehandlung und Prophylaxe beginnen zu verschwimmen. Die Zukunft wird zeigen, wie sich die einzelnen Substanzen am Markt positionieren und welche Nischen sie besetzen werden. □

Korrespondenzadresse
PD Dr. med. HeikoPohl, MHD
Oberarzt, Klinik für Neurologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
E-Mail: heiko.pohl@usz.ch

Interessenkonflikte: Der Autor deklariert eine finanzielle Förderung der Werner Dessauer Stiftung erhalten, Reisekostenunterstützung von TEVA, Bezahlung für Vorträge für Lundbeck, Abbvie, Eli Lilly, TEVA und Novartis und für die Teilnahme an Advisory Boards von Novartis, Eli Lilly und Abbvie.

Referenzen:

1. Amara SG et al.: Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. Nature. 1982;298(5871):240-244. doi:10.1038/298240a0
2. Rosenfeld MG et al.: Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. Nature. 1983;304(5922):129-135.
3. Brain SD et al.: Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. Nature. 1985;313(5997):54-6. doi:10.1038/313054a0
4. Goadsby PJ et al.: Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol. Aug 1990;28(2):183-187. doi:10.1002/ana.410280213
5. Russell FA et al.: Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. Physiol Rev. 2014;94(4):1099-142. doi:10.1152/physrev.00034.2013
6. Alevizaki M et al.: The calcitonin-like sequence of the beta CGRP gene. FEBS Lett. 1986;206(1):47-52. doi:10.1016/0014-5793(86)81338-2
7. Wimalawansa SJ et al.: Isolation, purification and characterization of beta-hCGRP from human spinal cord. Biochem Biophys Res Commun. 1990;167(3):993-1000. doi:10.1016/0006-291x(90)90621-s
8. Ebersberger A et al.: Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 from rat dura mater encephali following electrical and chemical stimulation in vitro. Neuroscience. 1999;89(3):901-7. doi:10.1016/s0306-4522(98)00366-2
9. Eftekhari S et al.: Differentiation of nerve fibers storing CGRP and CGRP receptors in the peripheral trigeminovascular system. J Pain. 2013;14(11):1289-303. doi:10.1016/j.jpain.2013.03.010
10. Mulderry et al.: Differential expression of alpha-CGRP and beta-CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons of the rat. Neuroscience. 1988;25(1):195-205. doi:10.1016/0306-4522(88)90018-8
11. Pascual-Mato M et al.: Unravelling the role of beta-CGRP in inflammatory bowel disease and its potential role in gastrointestinal homeostasis. BMC Gastroenterol. 13 2024;24(1):262. doi:10.1186/s12876-024-03366-w
12. Basbaum AI et al.: Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell. 2009;139(2):267-84. doi:10.1016/j.cell.2009.09.028
13. Iyengar S et al.: The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. Pain. 2017;158(4):543-559. doi:10.1097/j.pain.0000000000000831
14. Edvinsson L et al.: Inhibitory effect of BIBN4096BS, CGRP(8-37), a CGRP antibody and an RNA-Spiegelmer on CGRP induced vasodilatation in the perfused and non-perfused rat middle cerebral artery. Br J Pharmacol. 2007;150(5):633-40. doi:10.1038/sj.bjp.0707134
15. Chiba T et al.: Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist human CGRP-(8-37). Am J Physiol. 1989;256(2 Pt 1):E331-5. doi:10.1152/ajpendo.1989.256.2.E331
16. Wikipedia. Inhibitoren im Calcitonin-Gene-Related-Peptide-Signalweg. https://de.wikipedia.org/wiki/Inhibitoren_im_Calcitonin-Gene-Related-Peptide-Signalweg. Letzter Zugriff: 18.2.25
17. Doods H et al.: Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. Br J Pharmacol. 2000;129(3):420-3. doi:10.1038/sj.bjp.0703110
18. Paone DV et al.: Potent, orally bioavailable calcitonin gene-related peptide receptor antagonists for the treatment of migraine: discovery of N-[(3R,6S)-6-(2,3-difluorophenyl)-2-oxo-1- (2,2,2-trifluoroethyl) azepan-3-yl]-4- (2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin- 1-yl) piperidine-1-carboxamide (MK-0974). J Med Chem. 15 2007;50(23):5564-7. doi:10.1021/jm070668p
19. Salvatore CA et al.: Pharmacological properties of MK-3207, a potent and orally active calcitonin gene-related peptide receptor antagonist. J Pharmacol Exp Ther. 2010;333(1):152-60. doi:10.1124/jpet.109.163816
20. Diener HC et al.: BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. Cephalalgia. 2011;31(5):573-84. doi:10.1177/0333102410388435
21. Ho TW et al.: Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. Neurology. 2008;70(16):1304-12. doi:10.1212/01.WNL.0000286940.29755.61
22. Ho TW et al.: Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. Neurology. 2014;83(11):958-66. doi:10.1212/WNL.0000000000000771
23. Hewitt DJ et al.: Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. Cephalalgia. 2011;31(6):712-22. doi:10.1177/0333102411398399
24. Rissardo JP et al.: Gepants for Acute and Preventive Migraine Treatment: A Narrative Review. Brain Sci. 2022;12(12)doi:10.3390/brainsci12121612
25. Aquipta® (Wirkstoff: Atogepant) Public Summary SwissPAR vom 24.7.24. https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/zulassung/swisspar/69128-aquipta-01-swisspar-20240429.pdf.download.pdf/SwissPAR%20Aquipta.pdf
26. Swissmedic. Swiss Public Assessment Report Vydura® vom 12.12.23. https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/zulassung/swisspar/69035-vydura-01-swisspar-20231212.pdf.download.pdf/SwissPAR_Vydura.pdf
27. Woodhead JL et al.: Comparing the Liver Safety Profiles of 4 Next-Generation CGRP Receptor Antagonists to the Hepatotoxic CGRP Inhibitor Telcagepant Using Quantitative Systems Toxicology Modeling. Toxicol Sci. 2022;188(1):108-116. doi:10.1093/toxsci/kfac051
28. Mallee JJ et al.: Receptor activity-modifying protein 1 determines the species selectivity of non-peptide CGRP receptor antagonists. J Biol Chem. 2002;277(16):14294-8. doi:10.1074/jbc.M109661200
29. Moore E et al.: Pharmacologic characterization of atogepant: A potent and selective calcitonin gene-related peptide receptor antagonist. Cephalalgia. 2024;44(1):3331024231226186. doi:10.1177/03331024231226186
30. Moore E et al.: Characterization of Ubrogepant: A Potent and Selective Antagonist of the Human Calcitonin Gene?Related Peptide Receptor. J Pharmacol Exp Ther. 2020;373(1)doi:10.1124/jpet.119.261065
31. Pan KS et al.: Antagonism of CGRP Signaling by Rimegepant at Two Receptors. Front Pharmacol. 2020;11:1240. doi:10.3389/fphar.2020.01240
32. Schwedt TJ et al.: Comparing the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant for Prevention of Episodic Migraine: Results from a

Randomized, Controlled Clinical Trial. Neurol Ther. 2024;13(1):85-105. doi:10.1007/s40120-023-00562-w
33. Porreca F et al.: Evaluation of outcomes of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeting therapies for acute and preventive migraine treatment based on patient sex. Cephalalgia. 2024;44(3):3331024241238153. doi:10.1177/03331024241238153
34. Ailani J et al.: Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. N Engl J Med. 2021;385(8):695-706. doi:10.1056/NEJMoa2035908
35. Ashina M et al.: Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine: Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. Headache. 2023;63(1):79-88. doi:10.1111/head.14439
36. Goadsby PJ 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(9):727-737. doi:10.1016/S1474-4422(20)30234-9
37. Pozo-Rosich P et al.: Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;402(10404):775-785. doi:10.1016/S0140-6736(23)01049-8
38. Goadsby PJ et al.: Efficacy of Atogepant in Chronic Migraine With and Without Acute Medication Overuse in the Randomized, Double-Blind, Phase 3 PROGRESS Trial. Neurology. 2024;103(2):e209584. doi:10.1212/WNL.0000000000209584
39. Croop R et al.: Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10200):737-745. doi:10.1016/S0140-6736(19)31606-X
40. Lipton RB et al.: Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. N Engl J Med. 2019;381(2):142-149. doi:10.1056/NEJMoa1811090
41. Yu S et al.: Safety and efficacy of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine in China and South Korea: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2023;22(6):476-484. doi:10.1016/S1474-4422(23)00126-6
42. Croop R et al.: Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2021;397(10268):51-60. doi:10.1016/S0140-6736(20)32544-7
43. Croop R et al.: Effects of Rimegepant 75 mg on Monthly Migraine Days: a 52-Week, Open-Label Extension Study (P10-12.010). Neurology. 2023;100(17_supplement_2)doi:10.1212/wnl.0000000000202051
44. Dodick DW et al.: Ubrogepant for the Treatment of Migraine. N Engl J Med. 2019;381(23):2230-2241. doi:10.1056/NEJMoa1813049
45. Lipton RB et al.: Effect of Ubrogepant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. Jama. 2019;322(19):1887-1898. doi:10.1001/jama.2019.16711
46. Lipton RB et al.: Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial. Lancet Neurol. 2023;22(3):209-217. doi:10.1016/S1474-4422(22)00517-8
47. Croop R et al.: Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: A Phase 2/3 double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. Headache. 2022;62(9):1153-1163. doi:10.1111/head.14389
48. Croop R et al.: A multicenter, open-label long-term safety study of rimegepant for the acute treatment of migraine. Cephalalgia. 2024;44(4):3331024241232944. doi:10.1177/03331024241232944
49. Ailani J et al.: Safety and tolerability of ubrogepant for the acute treatment of migraine in participants taking atogepant for the preventive treatment of episodic migraine: Results from the TANDEM study. Headache. 2024;doi:10.1111/head.14871
50. Peterlin BL et al.: Weight loss with atogepant during the preventive treatment of migraine: A pooled analysis. Cephalalgia. 2024;44(12) doi:10.1177/03331024241299753
51. Martins-Oliveira M et al.: Was it something I ate? Understanding the bidirectional interaction of migraine and appetite neural circuits. Brain research. 2021;1770:147629. doi:10.1016/j.brainres.2021.147629
52. Boyle CN et al.: Amylin - Its role in the homeostatic and hedonic control of eating and recent developments of amylin analogs to treat obesity. Mol Metab. 2018;8:203-210. doi:10.1016/j.molmet.2017.11.009
53. Altamura C et al.: Eptinezumab for the Prevention of Migraine: Clinical Utility, Patient Preferences and Selection - A Narrative Review. Ther Clin Risk Manag. 2023;19:959-971. doi:10.2147/TCRM.S263824
54. European Medicines Agency. Aimovig®. Letzter Zugriff: 11.4.2024
55. Fiedler-Kelly JB et al.: Population pharmacokinetic modelling and simulation of fremanezumab in healthy subjects and patients with migraine. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(12):2721-2733. doi:10.1111/bcp.14096
56. Galcanezumab for migraine. Aust Prescr. Aug 2020;43(4):135-136. doi:10.18773/austprescr.2020.044
57. Asawavichienjinda T et al.: «Wearing-off» efficacy of CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A meta-analysis of randomized controlled trials. Cephalalgia. 2023;43(4) doi:10.1177/03331024231161261
58. ClinicalTrials.gov: Study of Oral Atogepant Tablets to Assess Safety and Efficacy in Adult Participants With Migraine (ATO ACUTE). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06241313. Letzter Zugriff: 18.2.2025.
59. European Medicines Agency. Aquipta® Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aquipta. Letzter Zugriff: 18.2.2025
60. European Medicines Agency. Vydura® Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vydura. Letzter Zugriff: 18.2.2025.
61. Abbvie. UBRELVY (Ubrogepant) Tablets. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/211765s007lbl.pdf. Letzter Zugriff: 19.2.2025.
62. Pfizer. Zavegepant. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216386s000lbl.pdf. Letzter Zugriff: 18.2.2025.
63. Johnston K et al.: Monthly migraine days, tablet utilization, and quality of life associated with Rimegepant - post hoc results from an open label safety study (BHV3000-201). J Headache Pain. 2022;23(1):10. doi:10.1186/s10194-021-01378-5
64. Dodick DW et al.: Ubrogepant for the treatment of migraine attacks during the prodrome: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in the USA. Lancet (London, England). 2023;402(10419):2307-2316. doi:10.1016/S0140-6736(23)01683-5
65. Szkutnik-Fiedler D: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug–Drug Interactions of New Anti-Migraine Drugs—Lasmiditan, Gepants, and Calcitonin-Gene-Related Peptide (CGRP) Receptor Monoclonal Antibodies. Pharmaceutics. 2020;12(12)doi:10.3390/pharmaceutics12121180
66. Altamura C et al.: Gepants - a long way to cure: a narrative review. Neurol Sci. 2022;43(9):5697-5708. doi:10.1007/s10072-022-06184-8
67. Baker TE et al.: Human Milk and Plasma Pharmacokinetics of Single-Dose Rimegepant 75 mg in Healthy Lactating Women. Breastfeed Med. 2022;17(3):277-282. doi:10.1089/bfm.2021.0250
68. Schweizerisches Heilmittelinstitut Swissmedic. Arzneimittelinformation. Letzter Zugriff: 18.2.25
69. Hubig LT et al.: A stated preference survey to explore patient preferences for novel preventive migraine treatments. Headache. 2022;62(9):1187-1197. doi:10.1111/head.14386
70. Gerard AO et al.: Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs and Raynaud's phenomenon: a real-world potential safety signal from the WHO pharmacovigilance database. J Headache Pain. 2022;23(1):53. doi:10.1186/s10194-022-01424-w
71. Breen ID et al.: Evaluation of the Safety of Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonists for Migraine Treatment Among Adults With Raynaud Phenomenon. JAMA network open. 2021;4(4):e217934. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.7934
72. Bedrin K et al.: Raynaud's phenomenon associated with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists case report. Headache. 2022;62(10):1419-1423. doi:10.1111/head.14417
73. Helfferich C et al.: «Risk it» - warum Frauen ohne Schwangerschaftsabsicht nicht verhuten : Sonderauswertung der BZgA-Studie «frauen leben 3. Familienplanung im Lebenslauf von Frauen». Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2021;64(11):1408-1415.doi:10.1007/s00103-021-03439-1
74. Bundesamt für Gesundheit. Spezialitätenliste. www.spezialitaetenliste.ch/. Accessed 18.2.25
75. Barbanti P et al.: Late Response to Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: A Multicenter Prospective Observational Study. Neurology. 2023;101(11):482-488. doi:10.1212/WNL.0000000000207292
76. Raffaelli B et al.: Change of CGRP Plasma Concentrations in Migraine after Discontinuation of CGRP-(Receptor) Monoclonal Antibodies. Pharmaceutics. 2023;15(1)doi:10.3390/pharmaceutics15010293
77. Jakate A et al.: Pharmacokinetics and safety of ubrogepant when coadministered with calcitonin gene-related peptide-targeted monoclonal antibody migraine preventives in participants with migraine: A randomized phase 1b drug-drug interaction study. Headache. 2021;61(4):642-652. doi:10.1111/head.14095
78. Alsaadi T et al.: Safety and Tolerability of Combining CGRP Monoclonal Antibodies with Gepants in Patients with Migraine: A Retrospective Study. Neurol Ther. 2024;13(2):465-473. doi:10.1007/s40120-024-00586-w
79. Berman G et al.: Safety of Rimegepant, an Oral CGRP Receptor Antagonist, Plus CGRP Monoclonal Antibodies for Migraine. Headache. 2020;60(8):1734-1742. doi:10.1111/head.13930
80. Wang Z et al.: Relationship between shift work, night work, and headache and migraine risk: A meta-analysis of observational studies. Sleep Med. 2024;115:218-225. doi:10.1016/j.sleep.2024.02.011
81. Ray JC et al.: Relationship of migraine and other forms of chronic pain. Handb Clin Neurol. 2024;199:517-524. doi:10.1016/B978-0-12-823357-3.00027-6