

# CGRP-receptorantagonisten bij de behandeling van migraine

W.P.J. van Oosterhout<sup>a</sup>, A. Maassen van den Brink<sup>b\*</sup>,  
G.M. Terwindt<sup>a</sup> en M.D. Ferrari<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

<sup>b</sup> Afdeling Interne Geneeskunde, Divisie Vasculaire Geneeskunde en Farmacologie, Erasmus MC, Rotterdam.

\* Correspondentie: a.vanharen-maassenvandenbrink@erasmusmc.nl.

## Kernpunten

- Calcitonine-gen-gerelateerde neuropeptide (CGRP) induceert vaatverwijding en is betrokken bij de centrale pijntransmissie. CGRP speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van migraine.
- CGRP-receptorantagonisten bleken in fase-II- en fase-III-studies even effectief als triptanen ter behandeling van migraine, zonder vasoconstrictieve effecten en met minder bijwerkingen.
- CGRP-receptorantagonisten kunnen een behandeloptie zijn voor patiënten die niet gebruik kunnen maken van triptanen vanwege een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel, die veel bijwerkingen ervaren, of bij wie triptanen niet goed werken.

**M**igraine is een veel voorkomende, invaliderende, aanvalsgewijze hoofdpijnaandoening met een eenjaarsprevalentie van 15-20% in de Nederlandse populatie [1]. Migraine staat in de top 19 van de Wereldgezondheidsorganisatie van meest belastende ziekten en behoort tot de prioriteitenlijst van onderbehandelde, ernstig invaliderende hersenaandoeningen. De migrainehoofdpijn, die aanhoudt gedurende 4-72 uur, kan gepaard gaan met foto-, fono- en osmofobie, misselijkheid en braken [2]. Klinisch zijn twee typen migraine te onderscheiden: migraine met aura (30% van de gevallen, meestal visueel of sensorisch van aard) en migraine zonder aura.

De exacte oorzaak van migraine is nog niet bekend, maar in de verschillende hypothesen met betrekking tot de pathofysiologie lijkt een rol voor calcitonine-gen-gerelateerde peptide (CGRP) weggelegd te zijn. In dit overzichtsartikel worden daarom de preklinische en klinische grondslagen besproken rondom de rol van CGRP bij migraine, evenals de toekomst van een niet-vasoconstrictieve behandeling van migraine in de context van CGRP-receptorantagonisme. Uiteengezet wordt hoe de ontwikkeling van de CGRP-receptorantagonisten in de behandeling van migraine teruggaat tot eerdere studies naar het trigeminovasculaire systeem (TGVS) en welke rol triptanen daarbij gespeeld hebben. Aan het eind worden ook de gegevens uit klinische studies bediscussieerd die suggereren dat CGRP-receptorantagonisten een nieuwe, effectieve ontwikkeling zijn in de acute behandeling van migraine.

## Abstract

*CGRP receptor antagonists in the treatment of migraine*

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a potent neuropeptide that is expressed in the trigeminovascular system (TGVS) and plays a pivotal role in migraine pathophysiology. Inhibition of CGRP effects via CGRP receptor blockade is one of the mechanisms that can be used in anti-migraine therapy. Two types of CGRP receptor antagonists have been studied: both telcagepant and olcegepant are modified dipeptides that have high binding affinity for the CGRP receptor. In phase II and III clinical trials CGRP receptor blockade has been shown to be an effective acute migraine therapy without direct vasoconstrictive effects. Due to olcegepant's very low biological availability after oral intake, the clinical use of this compound is limited. Therefore, telcagepant will probably be the first CGRP receptor antagonist available for migraine treatment. The prospect of a non-vasoconstrictive treatment offers new therapeutic alternatives. CGRP receptor antagonist might be a therapeutic option in patients that can not use triptans due to increased cardiovascular risk profiles, in patients who suffer from triptan side-effects, or in patients who do not respond well (enough) to triptans.

*PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(7|8):114-120*

## Pathofysiologie

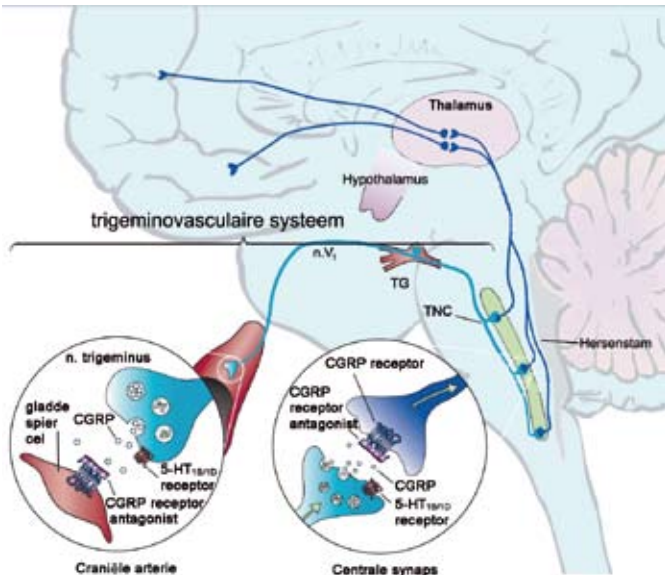
Over de pathofysiologie van migraine bestaan meerdere hypothesen. Vroeger werd migraine gezien als een puur vasculaire hoofdpijn die geïnitieerd wordt door constrictie van de craniële vasculatuur. Momenteel beschouwt men migraine echter als een neurovasculaire aandoening met een disfunctie van neuronen én bloedvaten.

Een huidige hypothese is dat de hersenstam daarbij een belangrijke rol speelt [3, 4] en dat migraine-specifieke triggers primair een disfunctie in de hersenstam geven, met daaruit voortvloeiend een verwijding van craniële bloedvaten die geïnnerveerd worden door de sensorische tak van de nervus trigeminus (n.V.) (figuur 1) [6]. Hierbij lijkt bovendien een rol te zijn weggelegd voor CGRP. Inderdaad blijkt uit dierexperimenteel onderzoek dat stimulatie van de hersenstam het TGVS kan activeren, wat resulteert in CGRP-geïnduceerde vasodilatatie [7]. Een disfunctie van de hypothalamus, die ook veel CGRP-receptoren bevat, zou daarnaast kunnen leiden tot een *cortical spreading depression* (CSD: een tijdelijke depolarisatiegolf die zich over de cortex uitbreidt en wordt beschouwd als biologisch correlaat van het klinische aura [8]).

Ter discussie staat of naast migraine met aura [9, 10] een 'klinisch

**Figuur 1**

Schematische weergave van hersengebieden en vasculaire structuren die betrokken zijn bij de pathofysiologie van migraine



TG: trigeminaal ganglion; TNC: trigeminale nucleus caudalis (getekend naar Edvinsson e.a. [5])

Zoals in de figuur is weergegeven, zouden de CGRP-receptorantagonisten hun werking zowel via een vasculair (linker cirkel) als via een neuronaal (rechter cirkel) mechanisme kunnen bewerkstelligen.

stille' CSD ook optreedt tijdens aanvallen van migraine zonder aura [11, 12]. De CSD is een potentiële trigger voor CGRP-afgifte tijdens een migraineaanval. Dit triggeren verloopt deels via activatie van het TGVS [13].

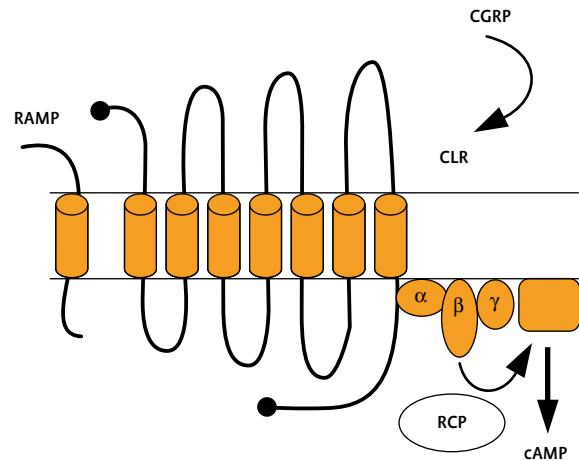
#### Craniële bloedvaten

Momenteel vindt een opleving plaats van de discussie of en in hoeverre vaatverwijding een rol speelt in de pathofysiologie van migraine. Redenen hiervoor zijn uitkomsten van studies waarin met verschillende modellen migraineaanvallen zijn geprovoceerd. Recent onderzoek van Schoonman e.a. liet zien dat tijdens met nitroglycerine uitgelokte migraineaanvallen geen vaatverwijding van extracraniële meningeale of grote cerebrale vaten optreedt, maar deze bevinding sluit de rol van kleinere vaten zeker niet uit [14, 15]. Daarnaast lijkt het feit dat specifieke migrainemedicatie – zoals triptanen en ergotalkaloïden – het TGVS deactiveert, de afgifte van vasoactieve neuropeptiden door perivasculaire zenuwuiteinden remt en een vasoconstrictief effect heeft, wél te pleiten voor een invloed van de vasculatuur.

Samenvattend lijkt het voor de hand te liggen dat migraine centraal begint, en een combinatie van neurogene en vasculaire factoren tot de klinische verschijnselen leidt. Activatie van trigeminovasculaire

**Figuur 2**

Schematische weergave van de CGRP-receptor



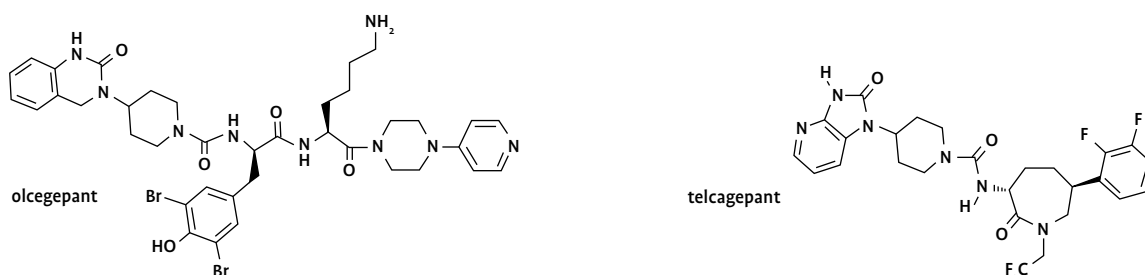
RAMP: receptoractiviteitwijzigende proteïne; CLR: calcitonine-achtige receptor; G: G-proteïne; RCP: receptorcomponentproteïne, reguleert intracellulaire signaaltransmissie (getekend naar Arulmani e.a. [29])

efferenten leidt tot de afgifte van diverse neuropeptiden (waaronder CGRP, substance P en stikstofmonoxide) die vervolgens neurogene inflammatie, centrale pijntransmissie en hoofdpijn veroorzaken.

#### CGRP en CGRP-receptoren

Zoals uit het bovenstaande blijkt, lijkt voor CGRP een prominente rol weggelegd te zijn in de pathofysiologie van migraine. CGRP is een neuropeptide die bestaat uit 37 aminozuren en is voor het eerst geïdentificeerd in 1982. CGRP vervult diverse functies in de periferie en in het centrale zenuwstelsel [16]. De hoogste concentraties CGRP in het centraal zenuwstelsel zijn te vinden in het striatum, de amygdala, de colliculi en het cerebellum [17]. In het perifere zenuwstelsel is CGRP aanwezig in achterhoorncellen, primair sensorische ganglia (co-lokalisatie met substance P), motorneuronen (co-lokalisatie met acetylcholine) [18], het cardiovasculair systeem (voornamelijk rond de arteriën [19], maar ook in de atria en het cardiale geleidingssysteem [20]), de gladde spiercellen van de tractus gastrointestinalis, longen, schildklier en huid [21-23]. CGRP oefent zijn werking uit via CGRP-receptoren, in onder meer de cerebrale bloedvaten [24-26], het trigeminocervicale complex in de hersenstam [27] en het trigeminaal ganglion [28]. Een functionele CGRP-receptor bestaat uit een aan G-proteïne gekoppelde receptor, ook wel calcitonine-achtige receptor genoemd, en een transmembraandomein (receptoractiviteitwijzigende proteïne type 1) dat de receptoractiviteit reguleert (figuur 2) [30]. Activering van de receptor leidt in humane bloedvaten via een endotheel-onafhankelijk mechanisme tot een stijging van cAMP in gladde spiercellen, waardoor vasodilatatie optreedt [18]. In andere species is ook een endotheel-afhankelijk mechanisme beschreven [31]. Verschillende studies wijzen op een rol van CGRP bij migraine.

**Figuur 3**  
Structuurformules van olcegepant en telcagepant



Tijdens zowel spontane [32, 33] als geprovoceerde [34] migraineaanvallen zijn verhoogde CGRP-plasmaconcentraties gevonden. Tegelijkertijd waren de concentraties van andere neuropeptiden niet verhoogd [32]. De afgifte van vooral CGRP en niet zozeer van substance P is te verklaren met het gegeven dat de craniële bloedvaten voornamelijk worden geïnnerveerd door CGRP-bevattende zenuwvezels vanuit het trigeminale ganglion [35-37].

#### Belang van TGVS

Het TGVS, waarvan de neuronale cellichamen zich bevinden in het trigeminale ganglion, projecteert naar de periferie om de durale vasculatuur te moduleren [39, 40] en naar het trigeminocervicale complex om trigeminale neuronen van de tweede orde te activeren [41]. De rol van CGRP in het moduleren van zowel deze perifere als de centrale innervatie is uit proefdieronderzoek bekend geworden en heeft de basis gevormd van de ontwikkeling van CGRP-receptor-antagonisten.

#### Triptanen

Triptanen zijn als effectieve [42] en goed getolereerde [43] behandelstrategie voor migraineaanvallen geassocieerd met normalisatie van CGRP-plasmaconcentraties in de craniële circulatie [44]. Na toediening van sumatriptan bleken bovendien de verhoogde CGRP-plasmaconcentraties te normaliseren en de hoofdpijn klinisch te verbeteren [44, 45], waarschijnlijk via mechanismen van presynaptische remming van de CGRP-afgifte via 5HT<sub>1B/1D</sub>-receptoren [46, 47]. Ook de ergotalkaloïden ergotamine [48] en dihydro-ergotamine, die in Nederland niet meer veel worden voorgeschreven, remmen in diermodellen zowel de CGRP-afgifte als de activatie van neuronen in het trigeminocervicale complex [49]. Blokkade van CGRP-afgifte lijkt dus te leiden tot remming van de nociceptieve transmissie in het TGVS en daarmee tot klinische effectiviteit.

Naast alle nieuwe ontwikkelingen en inzichten op farmacologisch en biologisch gebied blijft uiteraard belangrijk in hoeverre er vanuit de klinische praktijk behoefte bestaat aan een nieuw therapeuticum. In de behandeling van milde migraine worden niet-specifieke analgetica zoals acetylsalicylzuur, paracetamol en NSAID's het meest gebruikt. Sinds de laatste decennia van de vorige eeuw is de aanvalsbehandeling van migraine daarnaast aanzienlijk verbeterd door de introductie van de triptanen, 5HT<sub>1B/1D</sub>-receptoragonisten [50].

Triptanen zijn werkzaam via verschillende onderliggende mechanismen:

- constrictie van gedilateerde craniële bloedvaten, inclusief arterio-veneuze anastomosen, via stimulatie van de 5HT<sub>1B</sub>-receptor [51, 52];
- remming van afgifte van neuropeptiden (CGRP, substance P, neurokinine A) en nociceptieve transmissie in perifere en centrale trigeminale zenuwvezels via 5HT<sub>1D</sub>-receptoren [50];
- directe remming van de neuronale activiteit [50].

Triptanen kennen echter wel enige praktische tekortkomingen. Bij een deel van de patiënten is de werking incompleet, inconsistent of is sprake van een zekere werkingsduur van enkele uren, waarna de hoofdpijn terugkeert. Vanwege vasoconstrictieve effecten wordt het gebruik van triptanen daarnaast beperkt tot de patiënten zonder cardiovasculair risicoprofiel. Eenduidigheid over de mate waarin het gebruik van triptanen het risico op ischemische complicaties verhoogt, bestaat echter niet [43, 53]. Daarnaast ervaart een deel van de patiënten veel bijwerkingen. Een nieuwe generatie niet-vasoconstrictieve migrainemedicatie zou deze tekortkomingen kunnen oplossen.

#### CGRP-receptorantagonisten

Lange tijd zijn slechts CGRP-gederiveerde peptiden beschikbaar geweest als CGRP-receptorantagonist, zoals CGRP<sub>8-37</sub>, waarbij de eerste zeven aminozuren van het CGRP-eiwit ontbreken [54, 55]. CGRP<sub>8-37</sub> leent zich, gezien de peptiderge structuur, niet voor klinisch gebruik [56]. In het vervolg van dit overzichtsartikel wordt ingegaan op de later ontwikkelde, gemodificeerde dipeptide olcegepant, die door zijn structuur alleen intraveneus toepasbaar is en dus diende als *proof of concept* voor de CGRP-hypothese. Ook wordt het oraal beschikbare middel telcagepant besproken, waarvan effectiviteit en veiligheid momenteel in klinische studies worden onderzocht.

#### Preklinische studies

Olcegepant (BIBN4096, figuur 3) is een zeer potente antagonist voor humane CGRP-receptoren ( $K_i$  0,014 nmol/L [57]). De gemodificeerde dipeptide induceert zelf geen vasoconstrictie in humane geïsoleerde craniële en perifere bloedvaten, maar antagoneert wel met hoge potentie relaxaties die zijn geïnduceerd door CGRP [25, 58-60]. Niet alleen in vitro, maar ook in vivo remt olcegepant CGRP-geïnduceerde vasodilatatie, zoals onder andere geïllustreerd door remming van

door antidromale elektrische stimulatie van het trigeminale ganglion verhoogde doorbloeding in het gezicht [57]. Hoewel sommige studies wijzen op een exclusief perifeer vasculair effect van olcegepant [61], suggereren de resultaten van andere studies dat olcegepant ook centraal werkzaam zou kunnen zijn [27, 62]. Van de later ontwikkelde CGRP-receptorantagonist telcagepant (MK-0974) zijn nog weinig preklinische gegevens in het publieke domein beschikbaar. Telcagepant (figuur 3) is de eerste oraal beschikbare CGRP-receptorantagonist, een groot klinisch voordeel – ondanks de wat lagere potentie ( $K_d$  0,77 nmol/L [63]) vergeleken met olcegepant. Telcagepant remt dermale vasodilatatie die is opgewekt door capsaïcine-geïnduceerde endogene CGRP-afgifte [63]. Recent is aangetoond dat telcagepant de door CGRP-geïnduceerde vasodilatatie remt in humane craniële bloedvaten [64]. Hoewel verdere gegevens omtrent het preklinische profiel van telcagepant vooralsnog ontbreken, lijkt op grond van bindingsstudies te verwachten dat telcagepant net als olcegepant ook in diverse andere preklinische antimigrainemodellen effectief zal zijn in het remmen van de door CGRP gemedieerde effecten.

#### Klinisch onderzoek met olcegepant

Gezien de lage biologische beschikbaarheid is in klinische studies met olcegepant de intraveneuze toedieningsvorm gebruikt. Uit de fase-I-studies bleek olcegepant goed verdragen te worden, geen significante bijwerkingen te hebben [65] en geen invloed te hebben op de cerebrale bloedstroom en de vaattonus [66]. Bij gezonde vrijwilligers bleek olcegepant CGRP-geïnduceerde hoofdpijn en extracerebrale vasodilatatie te voorkomen, terwijl wel CGRP-geïnduceerde cerebrale hemodynamische veranderingen werden gerapporteerd [67]. Dit staaft de gedachte dat olcegepant onder die condities een beperkte potentie heeft de bloed-hersenbarrière te passeren.

In een placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, multicentrische gerandomiseerde fase-II-studie is aangetoond dat olcegepant 2,5 mg intraveneus effectief is in de behandeling van acute migraine [68]. Zoals gewoon in dergelijke studies, is de effectiviteit gemeten aan de hand van de primaire uitkomstmaten ‘verbetering van de hoofdpijn’, ‘pijnvrij na 2 uur’ en ‘consistent pijnvrij na 24 uur’. Olcegepant was – hoewel niet direct vergeleken in deze studie – beter dan placebo met betrekking tot ‘pijnvrij na 2 uur’, ‘pijnvrij na 24 uur’ en de verbetering van misselijkheid, fotofobie en fonofobie. Intraveneus toegediende olcegepant bleek hiermee even effectief als oraal toegediende sumatriptan (100 mg [42]) zonder ernstige (cardiovasculaire) bijwerkingen [65], waarbij paresthesiën het meest gemeld werden. Het percentage patiënten bij wie de hoofdpijn terugkwam binnen 24 uur (*recurrence rate*) leek met 19 echter lager dan dat bij triptanen, waar dat doorgaans 30 is [42]. Het grote nadeel van olcegepant blijft echter het feit dat er slechts een intraveneuze toedieningsvorm van beschikbaar is, zodat er geen prominente plaats lijkt te zijn voor olcegepant in de behandeling van migraine.

#### Klinisch onderzoek met telcagepant

Een andere CGRP-receptorantagonist, telcagepant of MK-0974, heeft wel een goede biologische beschikbaarheid bij orale toediening en is onderzocht in fase-II-studies [69, 70] en fase-III-studies [71]. Drie

klinische studies hebben tot nu toe de effectiviteit van telcagepant in de acute behandeling van migraine onderzocht.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde placebo- en actieve-medica-tiegecontroleerde studie zijn bij 330 poliklinische patiënten veiligheid en effectiviteit van verschillende doseringen telcagepant onderzocht [69]. Doses hoger dan 300 mg toonden een significant beter effect dan placebo op de primaire uitkomstmaat ‘verlichting pijn na 2 uur’. Telcagepant was eveneens effectiever dan placebo op de secundaire uitkomstmaten (‘pijnvrij na 2 uur’, ‘langdurige verlichting van de pijn na 24 uur’ en ‘langdurig pijnvrij na 24 uur’) en was hierop even effectief als rizatriptan 10 mg. Daarnaast zijn ook minder begeleidende verschijnselen gerapporteerd, zoals misselijkheid, fotofobie en fonofobie. Verder toonde telcagepant milde bijwerkingen (misselijkheid, duizeligheid en slaperigheid) en waren deze klachten niet dosisafhankelijk [69].

In een recentere, eveneens gerandomiseerde, dubbelblinde en placebo-gecontroleerde multicentrische fase-III-studie die is uitgevoerd onder 1380 patiënten in 81 Europese en Amerikaanse centra, is bevestigd dat telcagepant 300 mg effectiever is dan placebo op de primaire eindpunten ‘pijnvrij’, ‘verlichting van de pijn’, ‘afwezigheid van fotofobie, fonofobie en misselijkheid’ (allemaal 2 uur na inname) [71]. De effectiviteit leek zelfs iets groter dan die van zolmitriptan 5 mg (dit verschil was bij twee van de vijf uitkomstmaten significant [71]). Alle gebruikte doses van telcagepant (50 mg, 150 mg en 300 mg) werden goed getolereerd en opnieuw bleek de mate van bijwerkingen vergelijkbaar met die in de placebogroep en iets geringer dan in de zolmitriptangroep [71].

#### Farmacokinetiek

Zoals hierboven reeds genoemd, is olcegepant helaas slechts in parenterale formuleringen bruikbaar, waardoor alleen farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn na intraveneuze toediening. Na een dosis van 10 mg bedraagt de  $C_{max}$  1090 ng/ml [65]. Het verdelingsvolume ( $V_{ss}$ ) is circa 20 L [65], wat suggereert dat er weinig penetratie in weefsels is. De  $t_{1/2}$  is met circa 2,5 uur relatief gering [65], wat klinisch overigens weinig consequenties hoeft te hebben gezien de trage *receptor off*-kinetiek [72] die zorgt dat de effecten van de antagonist zelfs met lage plasmawaarden nog aanwezig kunnen zijn. Van telcagepant zijn nog maar weinig farmacokinetische gegevens in het publieke domein beschikbaar; de stof heeft na orale toediening een  $t_{max}$  van circa 1-1,5 uur, en een  $t_{1/2}$  van circa 6 uur [73].

#### Centraal of perifeer aangrijpingspunt

Hoewel CGRP-receptorantagonisten preklinisch en klinisch intensief zijn bestudeerd, blijft een belangrijke vraag waar deze antagonisten precies werkzaam zijn. CGRP-receptoren bevinden zich namelijk zowel op tweede-ordeneuronen in de hersenstam als op de perifere uiteinden van het TGVS en op de gladde spiercellen die arteriën omgeven [74]. Zowel centraal als perifeer heeft CGRP-receptor-antagonisme de potentie de signaaltransmissie in het trigeminale systeem te verminderen en dus effectief te zijn.

De volgende argumenten pleiten voor een centraal aangrijpingspunt.

- In diermodelonderzoek is CGRP zelf niet direct in staat pijnreceptoren te exciteren of te sensibiliseren [75]. Wanneer het primaire effect van CGRP via vasodilatatie tot stand zou komen, is het vreemd dat

deze pijnreceptoren bij toediening niet worden geactiveerd.

- Activatie van het trigeminocervicale complex (geïnduceerd door glutamaat of stimulatie van de sinus sagittalis superior) wordt geblokkeerd door lokale applicatie van olcegepant. Dit suggereert een postsynaptisch aangrijpingspunt [27].
- Intraveneus toegediend olcegepant remt de postsynaptische nociceptieve transmissie in het trigeminale systeem wél, terwijl lokaal perifere CGRP-receptorblokkade dat niet doet [62].

Er zijn echter ook argumenten die een centraal aangrijpingspunt minder waarschijnlijk maken. Ondanks hun grote bindingsaffiniteit aan CGRP-receptoren en hun grote potentie in vitro zijn van de CGRP-receptorantagonisten relatief hoge doses noodzakelijk om een significant antimigraine-effect te bewerkstelligen (500-600 mg, leidend tot maximale plasmaconcentraties die overeenkomen met ongeveer duizendmaal de concentratie corresponderend met de  $pA_2/pK_b$ -waarden). Verschillende factoren zouden deze discrepantie tussen de activiteit in vitro en de klinisch benodigde doses kunnen verklaren.

- Het verschil zou deels kunnen worden verklaard door sterke binding van de CGRP-receptorantagonisten aan plasma-eiwitten, zoals wordt gesuggereerd door vijfvoudige afname van de potentie van telcagepant in de aanwezigheid van plasma [63].
- Een concentratie gelijk aan de  $pA_2/pK_b$ -waarde van een antagonist zal vasodilatatie die is geïnduceerd door CGRP niet volledig blokkeren; hiervoor is hoogstwaarschijnlijk ten minste tienmaal de  $pA_2/pK_b$ -waarde nodig.
- Aangezien zenuwuiteinden die CGRP afgeven zich bevinden in de adventitia, dichtbij de media van het bloedvat, kan de concentratie van een CGRP-receptorantagonist bij de CGRP-receptor aanzienlijk lager zijn dan de plasmaconcentratie.
- Ook kan het natuurlijk zijn dat de vasculaire effecten van CGRP-receptorantagonisten niet (volledig) verantwoordelijk zijn voor het therapeutische effect van deze stoffen, maar dat hieraan een centraal mechanisme ten grondslag ligt.

Al met al zijn er tot op heden aanwijzingen voor zowel een vasculair als een centraal werkingsmechanisme van CGRP-receptorantagonisten, en kan geen van beide mechanismen uitgesloten worden.

### Implicaties voor de klinische praktijk

Met de tot nu toe bekende farmacodynamiek en farmacokinetiek lijken CGRP-receptorantagonisten goed te kunnen worden gebruikt als aanvalsbehandeling in verschillende groepen migraineurs. Ten eerste zouden deze antagonisten een optie vormen bij de patiënten die vanwege cardiovasculaire comorbiditeit geen triptanen kunnen gebruiken. In het licht van de potentieel cardioprotectieve rol van CGRP [76] dient de veiligheid van CGRP-receptorantagonisten uiteraard nog wel in deze specifieke patiëntengroep gedemonstreerd te worden. Ten tweede komen, gezien het milde bijwerkingenprofiel van CGRP-receptorantagonisten, de patiënten in aanmerking die veel last hebben van bijwerkingen bij gebruik van triptanen. Ten derde vormt deze groep nieuwe medicatie wellicht een optie voor patiënten die geen respons hebben op triptanen.

Of bij de patiënten die slecht of niet reageren op triptanen, een hogere respons wordt bereikt met CGRP-receptorantagonisten, blijft onduidelijk. Aangezien binnen één patiënt de effectiviteit van twee typen triptanen al zeer kan variëren, is voorstelbaar dat een

CGRP-receptorantagonist – zijnde een middel uit een geheel andere klasse – een goede respons geeft bij een niet-responder op een triptan.

### Andere toepassingen

Ook in de pathofysiologie van andere (hoofdpijn)aandoeningen speelt CGRP mogelijk een rol. Bij clusterhoofdpijn (een hoofdpijn-syndroom met clusters van ernstige hoofdpijnaanvallen die tot 3 uur duren) zijn CGRP-plasmaconcentraties verhoogd tijdens spontane [77] en door nitroglycerine geïnduceerde aanvallen [78], die na gebruik van sumatriptan normaliseren [77]. Ook paroxysmale hemicranie [clusters van hoofdpijn lijkend op clusterhoofdpijn maar van kortere duur (15-20 minuten)] wordt geassocieerd met CGRP-stijgingen, die normaliseren na gebruik van indometacine [79]. CGRP-receptorantagonisten hebben wellicht dus ook bij bovengenoemde aandoeningen therapeutische potentie.

Verder lijkt overmatige afgifte van CGRP te zijn betrokken bij diverse andere ziektebeelden, zoals meningitis, cardiogene shock geassocieerd met sepsis, thermische schade en perimenopausale ‘opvliegers’ [29]. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of voor bovenstaande toepassingen een rol voor CGRP-receptorantagonisten is weggelegd.

### Contra-indicaties en zwangerschap

CGRP speelt een belangrijke rol in de compensatoire vasodilatatoire veranderingen die optreden tijdens de zwangerschap als gevolg van tijdelijke hypertensie en lijkt dus een endogeen beschermingsmechanisme tegen pre-eclampsie te vormen [80, 81]. Het effect van CGRP-receptorantagonisten op deze fysiologische processen is nog onbekend. Vooralsnog moet het gebruik ervan tijdens de zwangerschap worden ontraden.

### Alternatieve therapeutische opties tegen CGRP

Behalve door de eerder genoemde receptorantagonisten kan de werking van CGRP worden geblokkeerd door specifieke, monoklonale antilichamen [82] en RNA-spiegelmeren [83] (enkelstrengs oligonucleotiden in spiegelbeeld), die CGRP binden. Chronische toediening van antilichamen tegen CGRP of van spiegelmeren met een lange halfwaardetijd schept in ieder geval verwachtingen voor de toekomstige toepassingen als mogelijke profylaxe in de behandeling van migraine, maar kan ook meer bijwerkingen met zich meebrengen. Een ander alternatief vormt de remming van CGRP-afgifte, zoals wellicht is te bewerkstelligen door potentiële migrainegeneesmiddelen als glutamaatreceptorantagonisten [84].

### Conclusie

CGRP-receptorantagonisten lijken effectief in de acute behandeling van migraine. Het is nog niet bekend of CGRP-receptorantagonisten ook effectief zijn als (kortdurende) profylaxe. Los van de vraag of het primaire werkingsmechanisme van CGRP-receptorantagonisten via een centraal neuronaal of perifere neurovasculair mechanisme gemedieerd wordt, lijkt de afwezigheid van vasoconstrictieve effecten grote voordelen met zich mee te brengen in de klinische praktijk, met name bij de groep patiënten bij wie vanwege cardiovasculaire comorbiditeit triptangebruik gecontraïndiceerd is.

Drs. W.P.J. van Oosterhout heeft geen belangenverstrengeling gemeld. Dr. A.



Maassen van den Brink heeft industriële ondersteuning ontvangen van Johnson & Johnson. Dr. G.M. Terwindt heeft toelagen, consultantschappen en industriële ondersteuning (algemeen) ontvangen van Merck en Janssen-Cilag. Prof. dr. M.D. Ferrari heeft in de afgelopen drie jaar, toelagen, consultantschappen en industriële ondersteuning (algemeen) ontvangen van Almirall, Coherex, Colucid, Eisai, GlaxoSmithKline, Linde, MAP, Medtronic, Menarini, Merck, Minster, Pfizer en St. Jude Medical.

## LITERATUUR

- 1 Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort. The GEM Study. *Neurology* 1999;53:537-42.
- 2 Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2de ed. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl 1:9-160.
- 3 Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain-stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658-60.
- 4 Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol* 2005;62:1270-5.
- 5 Edvinsson L. CGRP-receptor antagonism in migraine treatment. *Lancet* 2008;372:2089-90.
- 6 Sanchez-del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA. New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2006;19:294-8.
- 7 Just S, Arndt K, Doods H. The role of CGRP and nicotinic receptors in centrally evoked facial blood flow changes. *Neurosci Lett* 2005;381:120-4.
- 8 Richter F, Lehmenkuhler A. [Cortical spreading depression (CSD): a neurophysiological correlate of migraine aura.] *Schmerz* 2008;22:544-50.
- 9 Sanchez-del-Rio M, Reuter U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr Opin Neurol* 2004;17:289-93.
- 10 Hadjikhani N, Sanchez-del-Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4687-92.
- 11 Geraud G, Denuelle M, Fabre N, et al. [Positron emission tomographic studies of migraine. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:666-70.
- 12 Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994;331:1689-92.
- 13 Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002;8:136-42.
- 14 Schoonman GG, Bakker D, Schmitz N, et al. Magnetic resonance angiography of the human middle meningeal artery: implications for migraine. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:918-21.
- 15 Maassen van den Brink A, Duncker DJ, Saxena PR. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation. A 3T magnetic resonance angiography study. *Brain* 2009;132:e112.
- 16 Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, et al. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982;298:240-4.
- 17 Edvinsson L. CGRP blockers in migraine therapy: where do they act? *Br J Pharmacol* 2008;155:967-9.
- 18 Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. *Endocr Rev* 1996;17:533-85.
- 19 Bell D, McDermott BJ. Calcitonin gene-related peptide in the cardiovascular system: characterization of receptor populations and their (patho) physiological significance. *Pharmacol Rev* 1996;48:253-88.
- 20 Wimalawansa SJ, Macintyre I. Calcitonin gene-related peptide and its specific binding sites in the cardiovascular system of rat. *Int J Cardiol* 1988;20:29-37.
- 21 Hagner S, Knauer J, Haberberger R, et al. Calcitonin receptor-like receptor is expressed on gastrointestinal immune cells. *Digestion* 2002;66:197-203.
- 22 Hagner S, Stahl U, Knoblauch B, et al. Calcitonin receptor-like receptor: identification and distribution in human peripheral tissues. *Cell Tissue Res* 2002;310:41-50.
- 23 Hagner S, Haberberger RV, Overkamp D, et al. Expression and distribution of calcitonin receptor-like receptor in human hairy skin. *Peptides* 2002;23:109-16.
- 24 Petersen KA, Nilsson E, Olesen J, et al. Presence and function of the calcitonin gene-related peptide receptor on rat pial arteries investigated in vitro and in vivo. *Cephalalgia* 2005;25:424-32.
- 25 Edvinsson L, Alm R, Shaw D, et al. Effect of the CGRP receptor antagonist BIBN4096BS in human cerebral, coronary and omental arteries and in SK-N-MC cells. *Eur J Pharmacol* 2002;434:49-53.
- 26 Oliver KR, Wainwright A, Edvinsson L, et al. Immunohistochemical localization of calcitonin receptor-like receptor and receptor activity-modifying proteins in the human cerebral vasculature. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:620-9.
- 27 Storer RJ, Akerman S, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat. *Br J Pharmacol* 2004;142:1171-81.
- 28 Zhang Z, Winborn CS, Marquez de Prado B, et al. Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion. *J Neurosci* 2007;27:2693-703.
- 29 Arulmani U, Maassen van den Brink A, Villalón CM, et al. Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. *Eur J Pharmacol* 2004;500:315-30.
- 30 Poyner DR, Sexton PM, Marshall I, et al. International Union of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54:233-46.
- 31 de Hoon JN, Pickkers P, Smits P, et al. Calcitonin gene-related peptide: exploring its vasodilating mechanism of action in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:312-21.
- 32 Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990;28:183-7.
- 33 Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, et al. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 1995;15:384-90.
- 34 Juhasz G, Zsombok T, Modos EA, et al. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. *Pain* 2003;106:461-70.
- 35 Edvinsson L, Hara H, Uddman R. Retrograde tracing of nerve fibers to the rat middle cerebral artery with true blue: colocalization with different peptides. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:212-8.
- 36 Uddman R, Edvinsson L, Hara H. Axonal tracing of autonomic nerve fibers to the superficial temporal artery in the rat. *Cell Tissue Res* 1989;256:559-65.
- 37 Uddman R, Hara H, Edvinsson L. Neuronal pathways to the rat middle meningeal artery revealed by retrograde tracing and immunocytochemistry. *J Auton Nerv Syst* 1989;26:69-75.
- 38 Tajti J, Uddman R, Moller S, et al. Messenger molecules and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. *J Auton Nerv Syst* 1999;76:176-83.
- 39 Williamson DJ, Hargreaves RJ, Hill RG, et al. Intravital microscope studies on the effects of neurokinin agonists and calcitonin gene-related peptide on dural vessel diameter in the anaesthetized rat. *Cephalalgia* 1997;17:518-24.
- 40 Akerman S, Williamson DJ, Hill RG, et al. The effect of adrenergic compounds on neurogenic dural vasodilatation. *Eur J Pharmacol* 2001;424:53-8.
- 41 Goadsby PJ, Hoskin KL. The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina*: a c-fos immunocytochemical study. *J Anat* 1997;190(Pt 3):367-75.
- 42 Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.
- 43 Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004;44:414-25.
- 44 Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine. Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993;33:48-56.
- 45 Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, et al. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia* 2005;25:179-83.
- 46 Hou M, Kanje M, Longmore J, et al. 5HT<sub>1B</sub> and 5HT<sub>1D</sub> receptors in the human trigeminal ganglion: co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase. *Brain Res* 2001;909:112-20.
- 47 Smith D, Hill RG, Edvinsson L, et al. An immunocytochemical investigation of human trigeminal nucleus caudalis: CGRP, substance P and 5HT<sub>1D</sub>-receptor immunoreactivities are expressed by trigeminal sensory fibres. *Cephalalgia* 2002;22:424-31.

- 48 Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000;123(Pt 1):9-18.
- 49 Hoskin KL, Kaube H, Goadsby PJ. Central activation of the trigeminovascular pathway in the cat is inhibited by dihydroergotamine. A c-Fos and electrophysiological study. *Brain* 1996;119(Pt 1):249-56.
- 50 Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine. Current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-70.
- 51 de Vries P, Villalón CM, Saxena PR. Pharmacological aspects of experimental headache models in relation to acute antimigraine therapy. *Eur J Pharmacol* 1999;375:61-74.
- 52 Villalón CM, Centurion D, Valdivia LF, et al. An introduction to migraine: from ancient treatment to functional pharmacology and antimigraine therapy. *Proc West Pharmacol Soc* 2002;45:199-210.
- 53 Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, et al. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006;67:1128-34.
- 54 Wisskirchen FM, Doyle PM, Gough SL, et al. Conformational restraints revealing bioactive beta-bend structures for alpha CGRP8-37 at the CGRP2 receptor of the rat prostatic vas deferens. *Br J Pharmacol* 1999;126:1163-70.
- 55 Wisskirchen FM, Gray DW, Marshall I. Receptors mediating CGRP-induced relaxation in the rat isolated thoracic aorta and porcine isolated coronary artery differentiated by h(alpha) CGRP(8-37). *Br J Pharmacol* 1999;128:283-92.
- 56 Longmore J, Hogg JE, Hutson PH, et al. Effects of two truncated forms of human calcitonin-gene related peptide: implications for receptor classification. *Eur J Pharmacol* 1994;265:53-9.
- 57 Doods H, Hallermayer G, Wu D, et al. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol* 2000;129:420-3.
- 58 Gupta S, Mehrotra S, Avezaat CJ, et al. Characterisation of CGRP receptors in the human isolated middle meningeal artery. *Life Sci* 2006;79:265-71.
- 59 Gupta S, Mehrotra S, Villalón CM, et al. Characterisation of CGRP receptors in human and porcine isolated coronary arteries: evidence for CGRP receptor heterogeneity. *Eur J Pharmacol* 2006;530:107-16.
- 60 Verheggen R, Bumann K, Kaumann AJ. BIBN4096BS is a potent competitive antagonist of the relaxant effects of alpha-CGRP on human temporal artery: comparison with CGRP(8-37). *Br J Pharmacol* 2002;136:120-6.
- 61 Petersen KA, Birk S, Doods H, et al. Inhibitory effect of BIBN4096BS on cephalic vasodilatation induced by CGRP or transcranial electrical stimulation in the rat. *Br J Pharmacol* 2004;143:697-704.
- 62 Fischer MJ, Koulchitsky S, Messlinger K. The nonpeptide calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS lowers the activity of neurons with meningeal input in the rat spinal trigeminal nucleus. *J Neurosci* 2005;25:5877-83.
- 63 Salvatore CA, Hershey JC, Corcoran HA, et al. Pharmacological characterization of MK-0974 [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], a potent and orally active calcitonin gene-related peptide receptor antagonist for the treatment of migraine. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:416-21.
- 64 Edvinsson L, Chan KY, Eftekhari S, et al. Effect of the CGRP receptor antagonist telcagepant in human cranial arteries. *Cephalalgia*. Ter perse.
- 65 Iovino M, Feifel U, Yong CL, et al. Tolerability and pharmacokinetics of BIBN 4096 BS, the first selective small molecule calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, following single intravenous administration in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2004;24:645-56.
- 66 Petersen KA, Birk S, Lassen LH, et al. The CGRP-antagonist, BIBN4096BS does not affect cerebral or systemic haemodynamics in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2005;25:139-47.
- 67 Petersen KA, Lassen LH, Birk S, et al. BIBN4096BS antagonizes human alpha-calcitonin gene related peptide-induced headache and extracerebral artery dilatation. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:202-13.
- 68 Olesen J, Diener H, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104-10.
- 69 Ho TW, Mannix LK, Fan X, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008;70:1304-12.
- 70 Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonists and migraine: is this a new era? *Neurology* 2008;70:1300-1.
- 71 Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372:2115-23.
- 72 Schindler M, Doods HN. Binding properties of the novel, non-peptide CGRP receptor antagonist radioligand, [(3)H]BIBN4096BS. *Eur J Pharmacol* 2002;442:187-93.
- 73 Han TH, Blanchard RL, Palcza J, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of telcagepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, in adults. *J Clin Pharmacol*. E-publicatie 12 april 2010.
- 74 Lennerz JK, Ruhle V, Ceppa EP, et al. Calcitonin receptor-like receptor (CLR), receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactivity in the rat trigeminovascular system: differences between peripheral and central CGRP receptor distribution. *J Comp Neurol* 2008;507:1277-99.
- 75 Levy D, Burstein R, Strassman AM. Calcitonin gene-related peptide does not excite or sensitize meningeal nociceptors: implications for the pathophysiology of migraine. *Ann Neurol* 2005;58:698-705.
- 76 Chai W, Mehrotra S, Danser AHJ, et al. The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in ischemic preconditioning in isolated rat hearts. *Eur J Pharmacol* 2006;531:246-53.
- 77 Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994;117(Pt 3):427-34.
- 78 Fanciullacci M, Alessandri M, Figini M, et al. Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from the extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack. *Pain* 1995;60:119-23.
- 79 Goadsby PJ, Edvinsson L. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania. Evidence for trigemino-parasympathetic activation. *Cephalalgia* 1996;16:448-50.
- 80 Yallampalli C, Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a mediator of vascular adaptations during hypertension in pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:113-7.
- 81 Yallampalli C, Dong YL, Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide reverses the hypertension and significantly decreases the fetal mortality in pre-eclampsia rats induced by NG-nitro-Lmethyl ester. *Hum Reprod* 1996;11:895-9.
- 82 Zeller J, Poulsen KT, Sutton JE, et al. CGRP function-blocking antibodies inhibit neurogenic vasodilatation without affecting heart rate or arterial blood pressure in the rat. *Br J Pharmacol* 2008;155:1093-103.
- 83 Denekas T, Troltzsch M, Vater A, et al. Inhibition of stimulated meningeal blood flow by a calcitonin gene-related peptide binding mirror-image RNA oligonucleotide. *Br J Pharmacol* 2006;148:536-43.
- 84 Chan KY, Gupta S, van Veghel R, et al. Distinct effects of several glutamate receptor antagonists on rat dural artery diameter in a rat intravital microscopy model. *Cephalalgia*. Ter perse.