

# Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Was gab es Neues auf dem  
Arzneimittelmarkt 2023

Teil 3:  
Lasmitidan zur  
Akuttherapie der Migräne



Bedeutung der Migräne

Symptomatik

Epidemiologie

Pathophysiologie

5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptor Agonismus

Lasmitidan

# Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2023

## Lasmitidan zur Akuttherapie der Migräne

Prof. Dr. Georg Kojda  
Fachpharmakologe DGPT,  
Fachapotheker für Arzneimittelinformation  
Institut für Pharmakologie  
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität  
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf  
[kojda@uni-duesseldorf.de](mailto:kojda@uni-duesseldorf.de)

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum  
**Fortbildungstelegramm Pharmazie** finden Sie hier:

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Titelbild: Universitätsbibliothek New York, Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

# Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2023?

**Prof. Dr. Georg Kojda**  
Fachpharmakologe DGPT, Fachapotheker für Arzneimittelinformation  
Fortbildungsbeauftragter Apothekerverband Köln e.V.  
Herausgeber „Fortbildungstelegramm Pharmazie“  
Institut für Pharmakologie,  
Universitätsklinikum, Düsseldorf,

Der Autor erhielt in den letzten fünf Jahren weder Forschungsgelder noch dienstlich genehmigte Beratungs- und Referentenhonorare von Arzneimittelherstellern

## Übersicht

### Hinweise

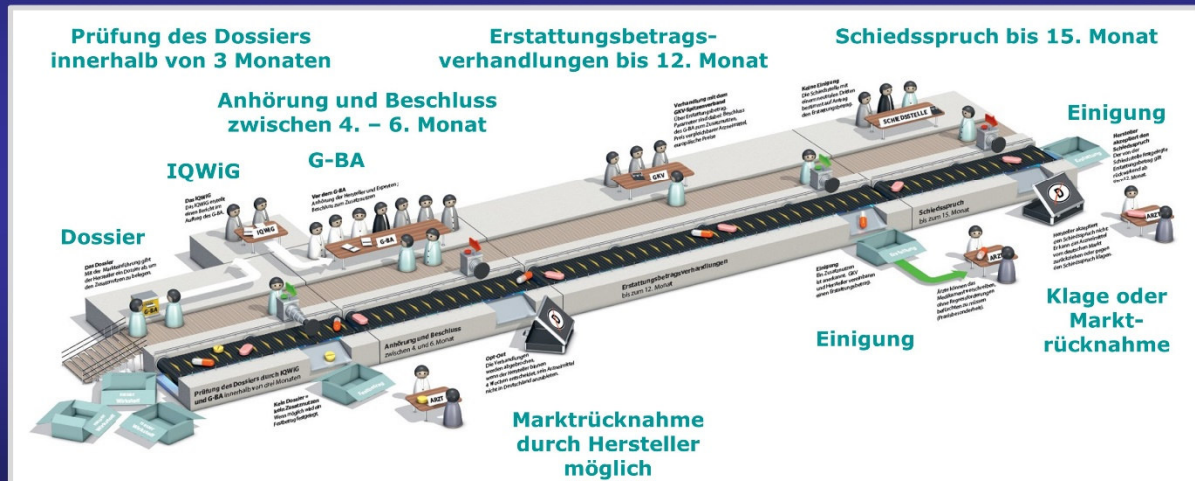
**Nutzenbewertung**  
Die angegebene Nutzenbewertung entspricht der Webseite des g-BA (nach [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de), Stand 08.01.2024).

**Kosten**  
Soweit nicht anders angegeben erfolgte die Berechnung der Tages-Therapiekosten auf der Basis des Apothekenverkaufspreises, der jeweils größten erhältlichen Packung und der vom Hersteller empfohlenen Dosierung.

**Indikationserweiterungen**  
In jedem Jahr erhalten einige bereits zugelassene Arzneistoffe die Zulassung für weitere Indikationen. Im Jahr 2023 betraf dies insgesamt 24 Arzneistoffe, u.a. die Antidiabetika Dapagliflozin und Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, chronische Niereninsuffizienz) sowie Semaglutid (Adipositas)  
<https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/neueinfuehrungen/neueinfuehrungen-und-zulassungserweiterungen-seit-2003.html>

## Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG

erheblich > beträchtlich > gering und nicht quantifizierbar (z.B. bei Orphan-Drugs)  
Bewertung erfolgt im Verhältnis zur „zweckmäßigen Vergleichstherapie“.



Die neu eingeführten Impfstoffe sind von der Nutzenbewertung ausgenommen und für Ritlecitinib (Litfulo™) mit der Indikation schwerer Alopecia areata (Autoimmunerkrankung) findet sich kein g-BA Eintrag.

Abb. modifiziert nach: [http://www.vfa.de/de/download-manager/\\_infografik-amnog-fruehe-nutzenbewertung.pdf](http://www.vfa.de/de/download-manager/_infografik-amnog-fruehe-nutzenbewertung.pdf)



## 31 neue Arzneistoffe in 2023

Nicht alle neuen Zytostatika, die zur Behandlung einer seltenen Tumorerkrankung zugelassen wurden, sind Orphan Drugs! Gleiches gilt für einige neue Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen.\*

### Zytostatika

- Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®)
- Elacestrant (Orserdu®)
- Epcoritamab (Tepkinly®)
- Glofitamab (Columvi®)
- Ivosidenib (Tibsovo®)
- Loncastuximab tesirin (Zynlonta®)
- Tabelecleucel (Ebvallo®)
- Talquetamab (Talvey®)
- Teclistamab (Tecvayli®)
- Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca®)

### Seltene Erkrankungen

- Cipaglucosidase alfa (Pombiliti™)
- Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix®)
- Evinacumab (Evkeeza®)
- Lonapegsomatropin (Skytrofa®)
- Maralixibat (Livmarli®)
- Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)
- Somapacitan (Sogroya®)
- Sutimlimab (Enjaymo®)

\*Vollständige Liste erhältlich unter: <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>



GK 


# Übersicht

## 31 neue Arzneistoffe in 2023

Zugelassen wurden **17 Biologika** (davon **12 Antikörper**), **3 Impfstoffe** und **3 Gentherapeutika** (>70% der Arzneistoffe). Damit setzt sich der Trend zu dieser Art von Therapeutika gegenüber niedermolekularen Wirkstoffe auch weiterhin fort.

### Antiinfektiva

Dengue-Impfstoff (Qdenga®)  
 Nirsevimab (Beyfortus®)  
 RSV-Impfstoff (Abrysvo®)  
 RSV-Impfstoff (Arexvy®)

### Andere

Lasmitidan (Rayvow®)  
 Lebrikizumab (Ebglyss®)  
 Mavacamten (Camzyos®)  
 Tirzepatid (Mounjaro®)

### Autoimmunerkrankungen

Deucravacitinib (Sotyktu®)  
 Mirikizumab (Omvoh®)  
 Ritlecitinib (Litfulo™)  
 Spesolimab (Spevigo®)  
 Voclosporin (Lupkynis®)

Vollständige Liste erhältlich unter: <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>



GK 


# Übersicht

## Gentherapie



In den letzten Jahren sind immer mehr Therapien vor allem für **seltene Erkrankungen** verfügbar geworden, die auf einer direkten Beeinflussung der Synthese körpereigener Proteine durch modifizierte Nukleinsäure-Fragmente (RNA oder DNA) sowie vollständiger kodierender Sequenzen und auch nicht körpereigener Sequenzen beruhen.

Eine weitere bislang noch weitgehend experimentelle Möglichkeit besteht darin körpereigene Gene mittels der CRISPR/Cas-Methode zu modifizieren um auf diese Weise auch autosomal-dominante Erberkrankungen behandeln zu können (Gen-Editierung).

Ende 2023 wurde in Großbritannien und den USA ein auf dieser Methode (ex-vivo) basierendes Arzneimittel zur Behandlung der Sichelzellerkrankheit\* zugelassen: **Exagamglogen autotemcel (exa-cel)**, CASGEVY™

**\*siehe hierzu auch:**

Hoßbach A, Mitze MM. Hämoglobinopathien. Teil 1: Bewährte und neue Therapieoptionen bei Sichelzellerkrankheit. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2021;15(3):152-175  
 Hoßbach A, Mitze MM. Hämoglobinopathien. Teil 2: Bewährte und neue Therapieoptionen bei β-Thalassämie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2021;15(4):176-197  
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2021>



GK HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

# Übersicht

## Neu zugelassene RNA-Wirkstoffe



Zu den RNA Wirkstoffen gehören Antisense-Oligonukleotide (ASO) und small interfering RNA (siRNA), die zu einer Hemmung der Synthese pathologisch wirksamer Proteine führen, oder die Immunisierung durch Virus-mRNA (z.B. Comirnaty®).

ASOs und siRNAs sind synthetische und chemisch stabilisierte RNA-Moleküle, die nach parenteraler Applikation wahrscheinlich über eine Endozytose in die Zielzellen aufgenommen werden.

- Comirnaty® (adaptiert an Omikronvariante XBB.1.5), seit 18.09.2023 (Paul-Ehrlich-Institut, Meldungen)

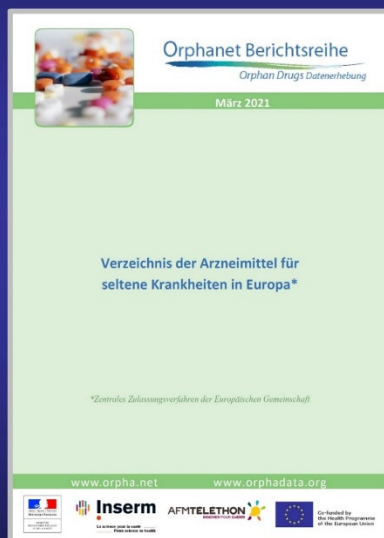
Verzeichnis verfügbar unter: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_Home.php?lng=DE#REPORT\\_RARE\\_DISEASES](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=DE#REPORT_RARE_DISEASES)



GK HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

# Übersicht

## Neu zugelassene DNA-Wirkstoffe



Zu den DNA Wirkstoffen gehören vollständige kodierende Sequenzen fehlerhafter bzw. fehlender körpereigener Proteine und nicht körpereigener Proteine. Die DNA wird dabei über nicht Replikations-fähige Viren (Vektoren) in die Zielzellen geschleust. Bei entsprechender Modifizierung kann die DNA (episomale DNA) evtl. lebenslang die Protein-Synthese steuern (Etranacogen Dezaparvovec).

Eine andere Möglichkeit besteht in der Transfektion körpereigener T-Lymphozyten ex-vivo mit artifizierter DNA, welche nach Infusion zu einer Zerstörung von Tumorzellen führen, die das jeweilige Onkogen exprimieren (CAR-T-Zellen).

- *zum Ersatz fehlender körpereigener Proteine*
  - Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix®), Faktor IX als Tumortheraeutika (nicht körpereigene Proteine)
  - Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®), CAR-T, Multiples Myelom
- *als Epstein-Barr-Virus spezifische T-Zell-Immuntherapie*
  - Tabelecleucel (Ebvallo®)

Verzeichnis verfügbar unter: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_Home.php?lng=DE#REPORT\\_RARE\\_DISEASES](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=DE#REPORT_RARE_DISEASES)



# Übersicht

## Gruppe Andere

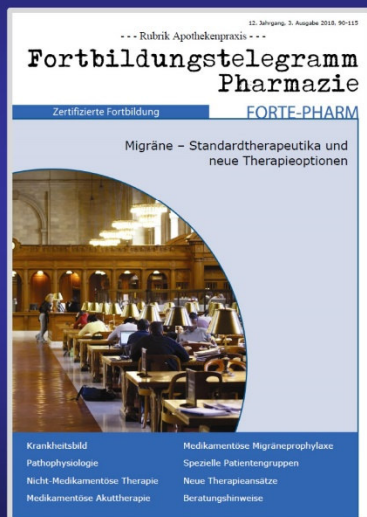
Andere			
Lasmitidan (Rayvow®)	Agonist am 5-Hydroxytryptamin 1F (5-HT <sub>1F</sub> )-Rezeptor, reduziert Freisetzung von Neuropeptiden, die am Migräneschmerz beteiligt sind	Akutbehandlung von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen	nicht belegt
Lebrikizumab (Ebglyss®)	monoklonaler Antikörper gegen Interleukin(IL)-13, hemmt die IL-13-Signalgebung über den heterodimeren Rezeptorkomplex aus IL-4-Rezeptor-α und IL-13-Rezeptor-α1	mittelschwere bis schwere atopischer Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren	noch nicht festgelegt
Mavacamten (Camzyos®)	selektiver, allosterischer und reversibler kardialer Myosin-Inhibitor, verringert die Wahrscheinlichkeit der Bildung von Myosin-Aktin-Querbrücken	symptomatische obstruktiven hypertrophe Kardiomyopathie (oHCM) bei Erwachsenen	nicht belegt (IQWiG)
Tirzepatid (Mounjaro®)	dualer Agonist an Glucagon-like-Peptid-1 (GLP-1)-Rezeptoren und Glukoseabhängiges Insulinotropes Peptid(GIP)-Rezeptoren, verstärkt Insulinausschüttung nach Nahrungsaufnahme (Inkretinmimetikum)	Typ-2-Diabetes mellitus bei Erwachsenen zusätzlich zu anderen Arzneimitteln und als Monotherapie bei Metformin Unverträglichkeit	noch nicht festgelegt

Vollständige Liste erhältlich unter: <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>



# Migräne

## Bedeutung



Tripp M, Zimmer L. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2018;12(3):90-115

Migräne ist die zweithäufigste Ursache für ein Leben mit Behinderungen und beeinträchtigt in erheblichem Maße berufliche, schulische, häusliche, familiäre und soziale Verpflichtungen.

Auch Partner von Migränepatienten können Einbußen bei der Arbeitsproduktivität und den sozialen Aktivitäten erleiden und bei Kindern eines Elternteils mit Migräne können sich negative Auswirkungen auf die schulischen Leistungen und die Teilnahme am Unterricht zeigen, besonders bei Alleinerziehenden.

Migräne, vor allem die schwere Form chronische Migräne, ist zudem mit einer Reihe von weiteren Erkrankungen assoziiert. Hierzu zählen vor allem Depressionen und Angststörungen, aber auch chronische Schmerzzustände, Adipositas, Epilepsie sowie kardiovaskuläre Ereignisse.



Ashina et al., Lancet 2021 Apr 17;397(10283):1485-1495  
Loder, NEJM 2010;363:63-70

## Epidemiologie



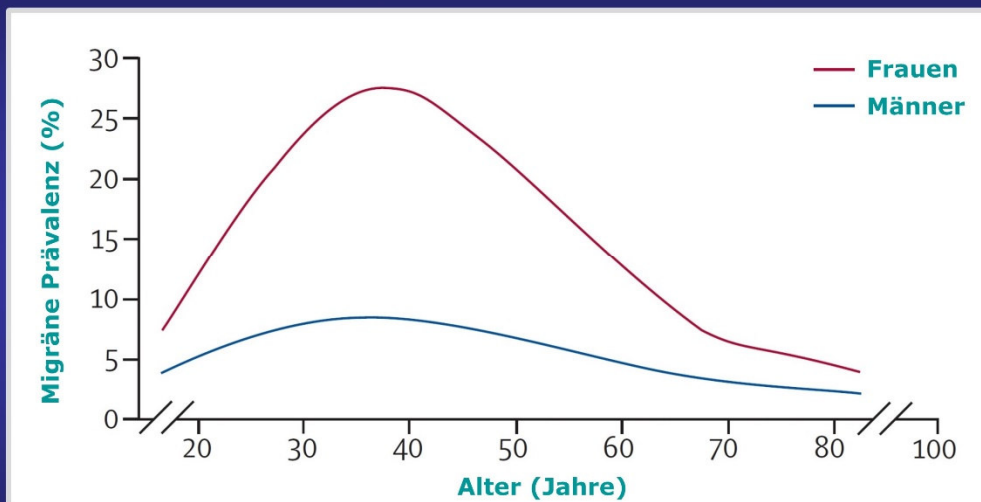
medicine.manchester.ac.uk

- 12 – 18 % aller Frauen, Lebenszeit-Inzidenz 48 %!
- 6 – 8 % aller Männer, Lebenszeitinzidenz 18 %
- Vor der Pubertät: 3 – 7 %, Mädchen und Jungen gleich häufig
- Häufigkeitsgipfel zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr

Loder, NEJM 2010;363:63-70,  
Ashina et al., Lancet 2021 Apr 17;397(10283):1485-1495  
S1-Leitlinie Therapie der Migräne, 2012, (abgelaufen) und S1-Leitlinie  
Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, 2022

kojda.de

## Epidemiologie



Im Zeitraum zwischen Menarche und Menopause sind Frauen mehr als 3-Mal häufiger von Migräne betroffen als Männer! Einer Hypothese zufolge, bewirkt die Fluktuation weiblicher Geschlechtshormone (GnRH) eine Erhöhung der Empfindlichkeit gegenüber Trigger-Faktoren, während konstant hohe Spiegel (Schwangerschaft, Stillzeit) eher protektive Faktoren sind.

kojda.de

Ferrari et al., Lancet Neurol. 2015



GK

## Migräne



### Eine ärztliche Diagnose ist unerlässlich



Modifiziert nach: <http://www.helenemusso.co.uk>

#### Charakteristika

- **anfallsartig** auftretend
- **periodisch** wiederkehrend
- überwiegend einseitig (70 %)!  
Seite kann wechseln
- bei 30 % holokranial (nicht lokalisiert)
- starker bis sehr starker Schmerz
- Dauer: 4 – 72 h
- häufig retroorbital\* / frontal

Cave: plötzlich auftretender starker Kopfschmerz kann auf schwerwiegende Erkrankungen hinweisen und erfordert unbedingt eine sofortige medizinische Abklärung!

kojda.de

\*hinter der Augenhöhle

GK

## Migräne



### Begleitsymptomatik

- Übelkeit (80 %)
- Erbrechen (10 – 20 %)
- Lichtscheu (60 %)
- Appetitlosigkeit (fast immer)
- Lärmempfindlichkeit (50 %)
- Überempfindlichkeit gegenüber Gerüchen (10 %)
- Aktivierung des Parasympathikus (Augentränen)



Annäherung an eine zickzackförmige Sehstörung während der **Migräneaura**. Sie bewegt sie sich, vibriert, dehnt sich aus und hält etwa 20 Minuten an.  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Aura\\_%28symptom%29](https://en.wikipedia.org/wiki/Aura_%28symptom%29)

bis zu 30 % von fokalen neurologischen Symptomen begleitet (Aura):

- 5 – 20 min vor Beginn des Kopfschmerzes
- **visuell**: Flickerlicht, Punkte, Sehverlust
- **sensorisch**: Stechen, Kribbeln, Taubheit
- Sprachstörungen
- Krampfanfälle möglich

kojda.de

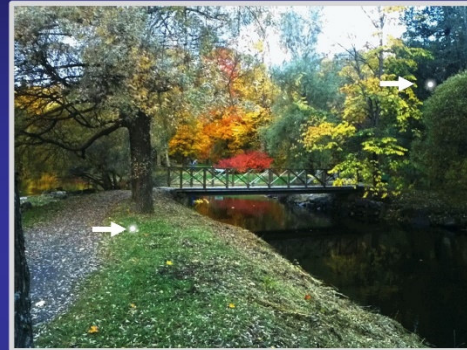
**GK** HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

# Migräne

Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura können unterschiedliche Erkrankungen sein.

Es gibt jedoch zahlreiche Belege dafür, dass Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura verschiedene klinische Ausprägungen ein und derselben genetischen Erkrankung sind.

Fast alle Patienten mit Migräne mit Aura haben auch Episoden von Migräne ohne Aura.



Eine "Glühwürmchen"-Aura. Diese Variante wurde in Fällen von anhaltender Aura ohne Hirninfarkt beschrieben. [https://en.wikipedia.org/wiki/Aura\\_%28symptom%29](https://en.wikipedia.org/wiki/Aura_%28symptom%29)

Bei vielen Patienten kann sich die vorherrschende Form der Migräne im Laufe der Zeit ändern, beispielsweise von Attacken mit Aura in der Jugend über Attacken ohne Aura in der Lebensmitte bis hin zu isolierten Aura-Episoden ohne Kopfschmerzen im höheren Lebensalter.

kojda.de

Ferrari et al., Lancet Neurol. 2015

**GK** HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

## Migräne - Pathophysiologie

### Beteiligung einer Verstärkung des trigeminal-autonomen Reflexes an der Pathophysiologie der Migräne

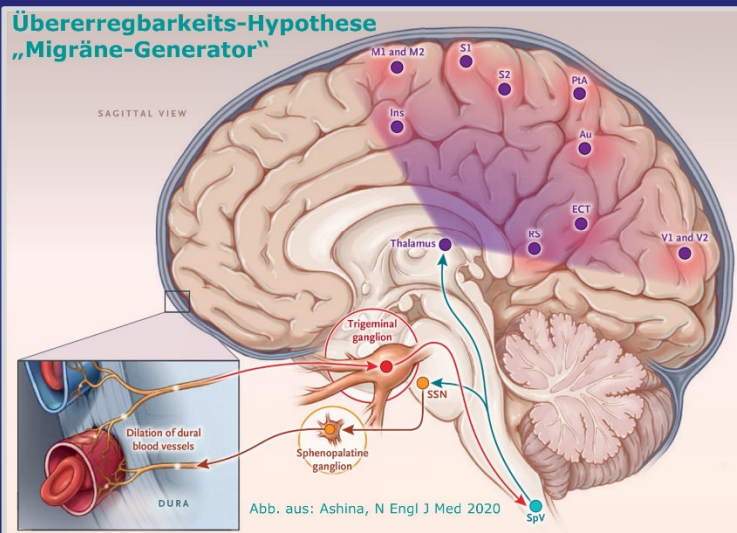


Abb. aus: Ashina, N Engl J Med 2020

Die nozizeptive Übertragung entsteht durch die Aktivierung und Sensibilisierung der trigemino-vaskulären Neuronen erster Ordnung.

Die Projektion in den Hirnstamm aktiviert und sensibilisiert trigeminovaskuläre Neuronen zweiter Ordnung, auch im spinalen Trigeminskern (SpV).

Dies wiederum aktiviert und sensibilisiert trigeminovaskuläre Neuronen dritter Ordnung im Thalamus und über den Nucleus salivatorius superior (SSN) und das Ganglion pterygopalatinum die parasympathisch gesteuerte Freisetzung von Vasodilatoren wie CGRP (siehe unten).

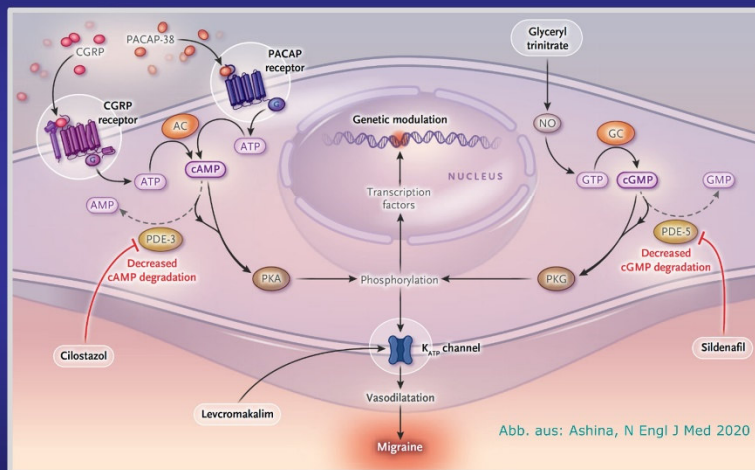
Au=auditorischer Kortex, Ins=insulärer Kortex, ECT=ectorhinaler Kortex, M1 und M2=primäre bzw. sekundäre motorische Kortexe, PtA=parietaler Assoziationskortex, RS=retrosplenialer Kortex, S1 und S2=primäre bzw. sekundäre somatosensorische Kortexe, V1 und V2=primäre bzw. sekundäre visuelle Kortexe

kojda.de

CGRP=Calcitonin-gene related peptide

**GK** **Migräne - Pathophysiologie** 

**Eine erweiternde Hypothese zur Pathogenese der Migräne durch trigeminovaskuläre Ionenkanäle**



Signalmoleküle wie Hypophysen-Adenylatcyclase-aktivierendes Peptid (PACAP), CGRP (und vasoaktives intestinales Polypeptid) bewirken durch einen Ausstrom von K<sup>+</sup> über den K<sub>ATP</sub>-Ionenkanal eine Hyperpolarisation und Vasodilatation.

Erhöhtes extrazelluläres K<sup>+</sup> liefert den erforderlichen elektrochemischen Gradienten zur Sensibilisierung und Entladung (Depolarisation) der perivaskulären primären Trigemino-Afferenzen in den Wänden der intrakraniellen Arterien.

Somit trägt eine Dilatation intrakranieller Arterien vermutlich zum Migräne-Schmerz bei!

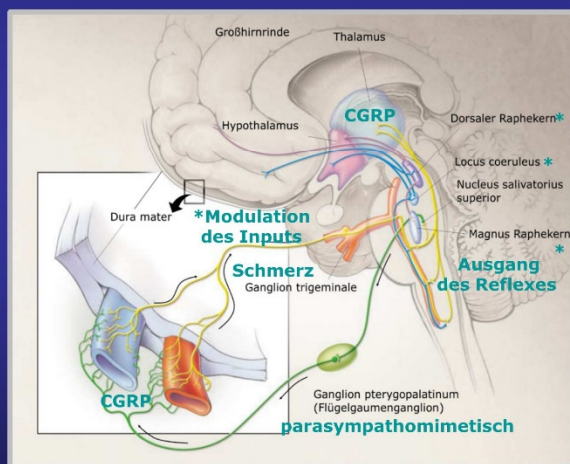
aus: Ashina, N Engl J Med 2020

[kojda.de](http://kojda.de)

CGRP=Calcitonin-gene related peptide

**GK** **Migräne - Pathophysiologie** 

**Verstärkung trigeminal-autonomer Reflexe mit Beteiligung von CGRP trägt zur Pathophysiologie der Migräne bei. („Migräne-Generator“, Übererregbarkeits-Hypothese)**



Modifiziert nach: Goadsby, N Engl J Med 2002

Die Übererregbarkeits-Hypothese basiert auf Beobachtungen mit bildgebenden Verfahren (PET\*). Danach führen u.a. Mutationen an Ionenkanälen dazu, dass sich Erregungen spontan bzw. durch Trigger entwickeln.

Eine zweite Komponente besteht darin, dass solche Erregungen auch eine Art Resistenz gegen normale antinozizeptive Mechanismen aufweisen.

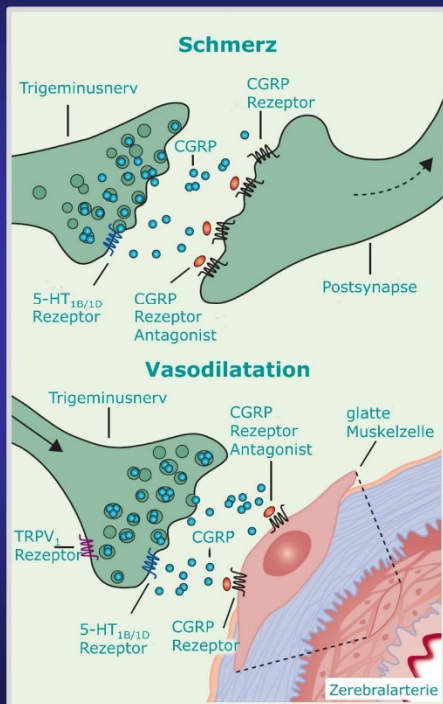
Die Übererregung bewirkt auch eine langsame wellenförmige Ausbreitung vom visuellen zum frontalen Cortex (Streudepolarisierung oder Cortical Spreading Depression), die durch Ca<sup>2+</sup>-Wellen in Astrozyten vermittelt ist, die neuronale Aktivität reduziert, die Durchblutung vermindert und Aura, Begleitsymptomatik sowie Denk- und Gefühlsstörungen erklären könnte. Die Hypothese ist nicht unumstritten. (Borgdorff P. Neurol Res. 2018).

[kojda.de](http://kojda.de)

PET=Positronen-Emissions-Tomographie (z.B. mit radioaktivem Wasser (H<sub>2</sub><sup>15</sup>O)).

**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

# Migräne - Pathophysiologie



TRPV1-Rezeptor=Capsaicin oder Vanilloidrezeptor1  
Abb. modifiziert nach Edvinsson L, Linde M. Lancet 2010

kojda.de

## Beteiligung von Neuropeptiden an der Auslösung der Migräne

(nicht dargestellt ist die Beteiligung von Substanz P oder Neurokinin A)

Neuropeptide als pharmakologische Zielproteine bei Migräne spezifisch anzusteuern ist keine neue Idee.

Bereits 1993 zeigten Goadsby & Edvinsson, dass Sumatriptan gleichzeitig Schmerz und zentrale CGRP-Spiegel reduzieren kann. Diese Effekte werden durch Aktivierung von 5-HT<sub>1D/1F</sub> Rezeptoren ausgelöst (Aktivierung von 5-HT<sub>1B</sub> löst eine Vasokonstriktion aus, auch koronar!)

2008 zeigte eine randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie, dass der CGRP- („calcitonin gene-related peptide“) Rezeptorantagonist Telcagepant bei der Akuttherapie der Migräne so effektiv wie Zolmitriptan ist (Ho TW et al., Lancet 2008).

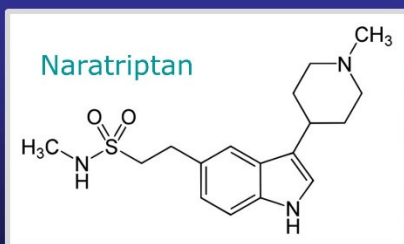
Die Entwicklung von Telcagepant wurde aus Gründen der Arzneimittelsicherheit eingestellt (Erhöhung Leberenzyme).

**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

# Triptane

## In Deutschland verfügbare Triptane

Triptane dürfen in der Selbstmedikation nur nach der Erstdiagnose einer Migräne durch einen Arzt verwendet werden.



<https://de.wikipedia.org>

- Almotriptan (Doloriptan®), Ap
- Eletriptan (Relpax®), Rp
- Frovatriptan (Tigreat®, Allegro®), Rp
- Naratriptan (Naramig®, Formigran®, u.a.), Ap
- Rizatriptan (Maxalt®), Rp
- Sumatriptan (Imigran®), Rp
- Sumatriptan-ratiopharm bei Migräne 50mg, Ap
- Zolmitriptan (Zomig®), Rp

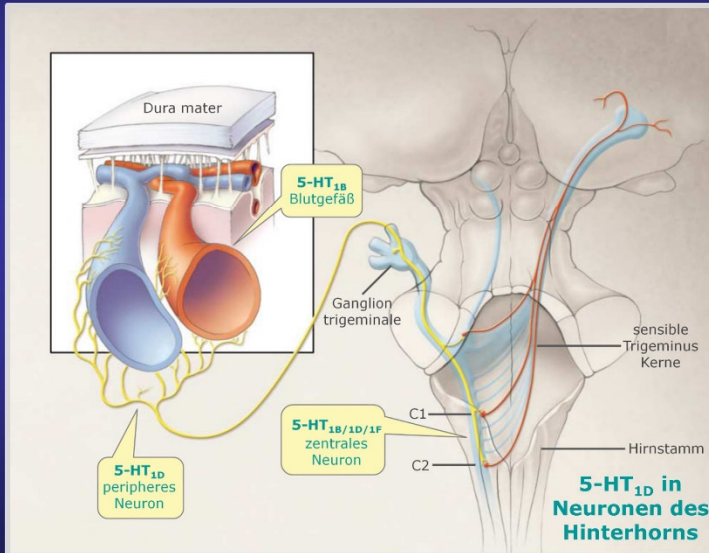
kojda.de

rezeptfreie Fertigpräparate kursiv

**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

# Migräne

## Beeinflussung von Serotoninrezeptoren zur Behandlung der Migräne



modifiziert aus: Goadsby, N Engl J Med 2002

kojda.de

Triptane sind hochaffine Agonisten an

**5-HT<sub>1B</sub>**

**5-HT<sub>1D</sub>**

und teilweise auch an

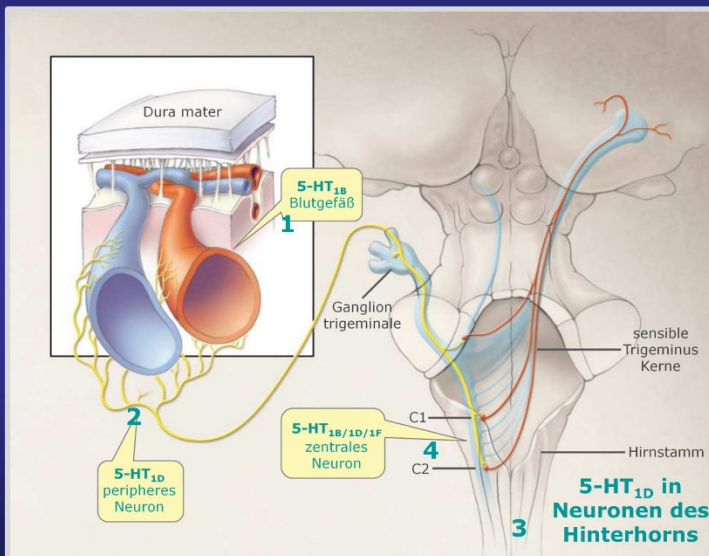
**5-HT<sub>1F</sub> -Rezeptoren**

(nicht ausgewiesen bei Frova- und Almotriptan, höchste Affinität hat Naratriptan).

**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

# Triptane

## Beeinflussung von Serotoninrezeptoren zur Behandlung der Migräne



modifiziert aus: Goadsby, N Engl J Med 2002

kojda.de

**1**

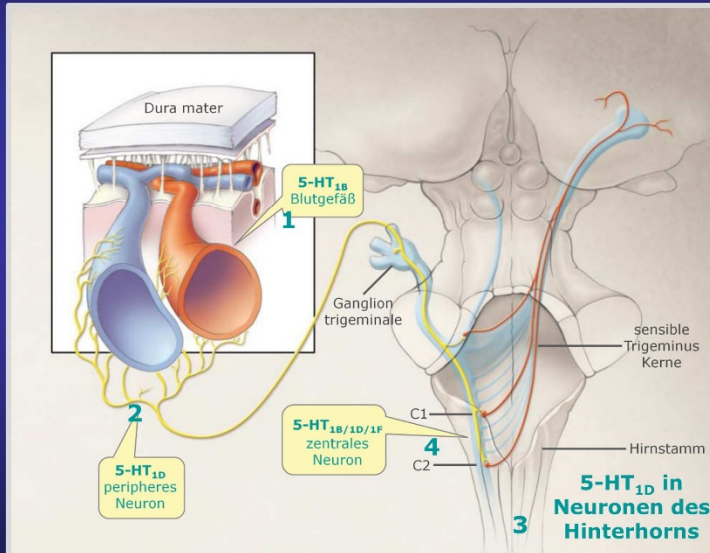
Aktivierung der postsynaptischen

**5-HT<sub>1B</sub>**-Rezeptoren

bewirkt durch Hemmung der cAMP-Bildung ( $G_i/G_o$ ) glattmuskuläre Konstriktion in intrakraniellen (und anderen) Blutgefäßen (wichtiger Grund für Nebenwirkungen und Kontraindikationen)

Aktivierung der präsynaptischen **5-HT<sub>1B</sub>**-Rezeptoren hemmt Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide (nicht dargestellt)

**Beeinflussung von Serotoninrezeptoren zur Behandlung der Migräne**



modifiziert aus: Goadsby, N Engl J Med 2002

kojda.de

**2**

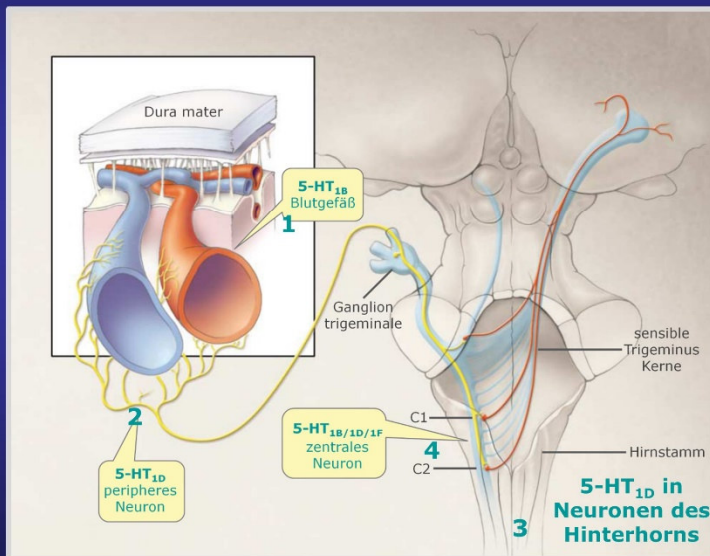
Aktivierung der präsynaptischen **5-HT<sub>1D</sub>**-Rezeptoren

bewirkt eine Hemmung der Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide wie

Calcitonin gene-related-peptide (CGRP), Substanz P und evtl. Glutamat

aus perivaskulären Trigemini-Neuronen und hemmt die Aktivität des Trigemini-nervs

**Beeinflussung von Serotoninrezeptoren zur Behandlung der Migräne**



modifiziert aus: Goadsby, N Engl J Med 2002

kojda.de

**3**

Aktivierung der präsynaptischen

**5-HT<sub>1D</sub>**-Rezeptoren

bewirkt eine Hemmung der Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide wie

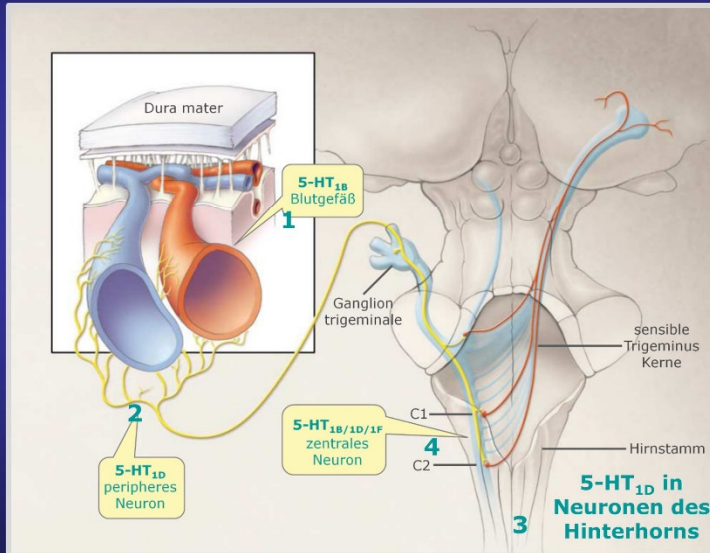
Calcitonin gene-related-peptide (CGRP), Substanz P und evtl. Glutamat

in Neuronen des Hinterhorns und somit die zentrale Schmerzleitung in nozizeptive Strukturen des ZNS (Thalamus).

**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

# Triptane

## Beeinflussung von Serotoninrezeptoren zur Behandlung der Migräne



modifiziert aus: Goadsby, N Engl J Med 2002

kojda.de

### 4

Die Triptane zeigen mit Ausnahme von Frova- und Almotriptan eine agonistische Wirksamkeit an

### 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoren

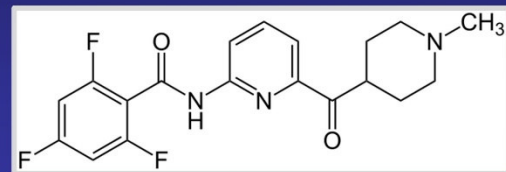
Eine Aktivierung der präsynaptischen Rezeptoren führt auch zu einer Hemmung der Freisetzung entzündlicher Peptide im Trigeminalganglion

**GK** HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

# Lasmitidan (Rayvow®)

## Arzneistoff

Lasmitidan (Rayvow®)



Chemische Struktur von Lasmitidan.\*

## Indikation

Akutbehandlung von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen

## Zusatznutzen

nicht belegt

## Hersteller

Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg

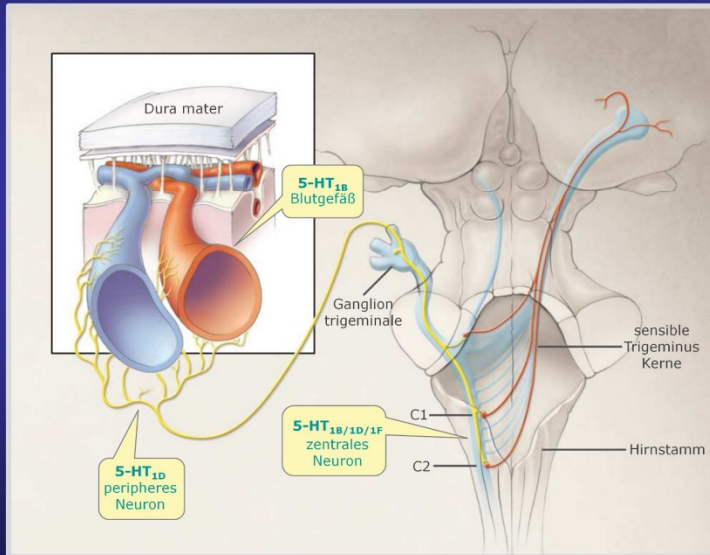
kojda.de

\*Bild aus <https://de.wikipedia.org/wiki/Lasmitidan>

GK **Lasmitidan (Rayvow®)** 

### Wirkungsmechanismus

Lasmitidan weist eine 470-fach stärkere Affinität an 5-HT<sub>1F</sub> als an 5HT<sub>1B</sub> auf.



modifiziert aus: Goadsby, N Engl J Med 2002

kojda.de

Lasmitidan ist der erste selektive Agonist an

#### 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoren

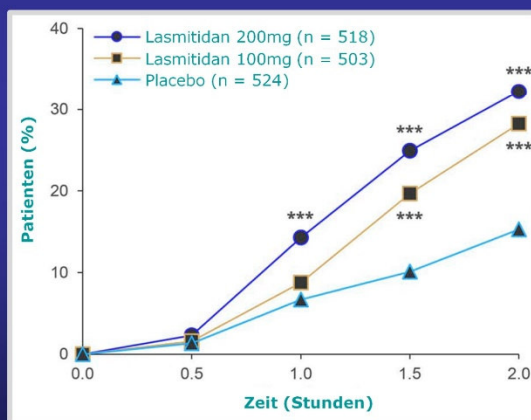
Eine Aktivierung dieser präsynaptischen Rezeptoren führt, wie bei den anderen Triptanen, zu einer Hemmung der Freisetzung entzündlicher Peptide im Trigeminnerv.

Lasmitidan bewirkt keine glattmuskuläre Konstriktion in z.B. koronaren (und anderen) Blutgefäßen, ein wichtiger Grund für Nebenwirkungen und Kontraindikationen (z.B. kardiovaskuläre Vorerkrankungen) bei den anderen Triptanen.

GK **Lasmitidan (Rayvow®)** 

### Klinische Effektivität

In der Phase 3 **COL MIG-301-Studie** wurden 1.856 Migräne-Patienten (84,6% weiblich) im mittleren Alter von 42 Jahren), vorwiegend moderatem Kopfschmerz (70,6%) und  $\geq 1$  kardiovaskulären Risikofaktor 1:1:1 randomisiert und bei einer Migräne-Attacke mit Lasmitidan 100mg (N=630), 200mg (N=609) oder Placebo (N=617) therapiert.



Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein Vergleich zwischen Lasmitidan 200 mg und Placebo in Bezug auf den Anteil der Patienten, die 2 Stunden nach der ersten Dosis des Studienmedikaments frei von Kopfschmerzen waren (Bild).

Es zeigte sich ein bessere Effektivität von Lasmitidan bei beiden geprüften Dosierungen (P<0,001) hinsichtlich des primären Endpunktes. Auch die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion des Kopfschmerzes und die Anzahl derer mit einer Reduktion der am meisten störenden Symptome (nicht dargestellt) war signifikant größer (P<0,001).

kojda.de

Kuca B et al., Neurology. 2018 Dec 11;91(24):e2222-e2232



GK

## Lasmiditan (Rayvow®)



HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

### Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Benommenheit (19,9 %), Schläfrigkeit (7,8 %), Erschöpfung (7,7 %), Parästhesie (6,8%), Übelkeit (4,9 %), Schwindel (2,6 %), Hypästhesie (2,5 %) und Muskelschwäche (2,3 %). Die meisten unerwünschten Ereignisse zeigten eine Dosisabhängigkeit.

#### Sehr häufige unerwünschte Wirkungen (≥ 10%):

- Benommenheit

#### Häufige unerwünschte Wirkungen (≥ 1% und < 10%):

- Schlafstörungen
- Koordinationsstörungen, Parästhesie, Hypästhesie, Schläfrigkeit
- Sehstörungen
- Schwindel
- Palpitationen
- Erbrechen, Übelkeit
- Muskelschwäche
- Unwohlsein, Erschöpfung, Malaise



kojda.de

ABDA-Datenbank, Fachinformation

GK

## Lasmiditan (Rayvow®)



HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

#### Warnhinweise:

keine

Schwangerschaft: nicht empfohlen, Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt

Stillzeit: keine Daten zum Übergang in Muttermilch oder Effekte auf das Kind, Nutzen-Risiko-Abwägung bzw. für 24h nach der Behandlung Stillen absetzen

Fertilität: keine Daten, keine Hinweise aus tierexperimentellen Untersuchungen



kojda.de

ABDA-Datenbank, Fachinformation

GK

## Lasmiditan (Rayvow®)



HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

### Fazit

Lasmiditan ist ein selektiver Agonist an 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoren. Eine Aktivierung dieser Rezeptoren führt zu einer Hemmung der Freisetzung entzündlicher Peptide im Trigeminusnerv. Lasmiditan stimuliert jedoch nicht postsynaptische 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren und bewirkt keine glattmuskuläre Konstriktion in intrakraniellen (und anderen) Blutgefäßen, ein wichtiger Grund für Nebenwirkungen und Kontraindikationen (kardiovaskuläre Vorerkrankungen) bei anderen Triptanen.

In der **COL MIG-301**-Studie an 1.856 vorwiegend weiblichen Migräne-Patienten und  $\geq 1$  kardiovaskulären Risikofaktor reduzierte Lasmitidan den primären Endpunkt Anteil der Patienten, die 2 Stunden nach der ersten 200mg Dosis schmerzfrei waren gegenüber Placebo signifikant um 16,9%. Auch die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der am meisten störenden Symptome war signifikant größer (11,2%). Vergleichsstudien mit anderen Triptanen liegen nicht vor.

Die einzige sehr häufige Nebenwirkung ist Benommenheit. Kontraindikationen bei Komorbiditäten wie Herzinfarkt, Schlaganfall in der Vorgeschichte oder einer ischämischen Herzkrankheit bestehen im Gegensatz zu Sumatriptan nicht.

**Die einmalige Anwendung kostet bei der Initialdosis von 100mg  
24,99 €.**

Zum Vergleich: Die empfohlene Initialdosis von Sumatriptan (Imigran 50mg)  
kostet **8,28 €.**

(SUMATRIPTAN-ratiopharm bei Migräne 50 mg, AP, <4,60 €)



[kojda.de](http://kojda.de)



## Hinweise

- 1) Die Bezeichnung Zusatznutzen bezieht sich auf das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts (AMNOG), wonach der G-BA eine Nutzenbewertung neu zugelassener Arzneimittel nach § 35 a SGB V durchführt.
- 2) Die Informationen zu den Arzneimitteln sind verkürzt dargestellt. Ausführlichere Informationen finden besonders interessierte Leser unter **Weblink 1 und Weblink 2**.
- 3) Eine vollständige Liste der im Jahr 2023 zugelassenen Arzneistoffe mit Indikationen und Zusatznutzen bei dieser Indikation ist unter folgendem Link erhältlich: <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html#2024>

## Weblinks

- 1) wissenschaftliche Diskussion der Arzneistoffdaten einschließlich Nutzen-Risiko Einschätzung in den European Public Assessment Reports (EPAR, nur in englischer Sprache) sowie der Produktinformationen (Fachinformation) der Zulassungsbehörde European Medicinal Agency (EMA), verzeichnet nach Handelsnamen (Suche auf Startseite möglich), abgelegt unter Assessment History  
<https://www.ema.europa.eu/en>
- 2) Webseiten des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit einer Übersicht der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchführt oder bereits abgeschlossen hat. Dort sind die Gutachten des IQWiG sowie die tragenden Gründe der Beschlüsse einsehbar.  
<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

## Literatur

Zitate zu Leitlinien, Phase III-Studien und anderer verwendeter Literatur sind - soweit nicht aufgeführt - auf Nachfrage beim Autor erhältlich

## Impressum:

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>