

Neue (medikamentöse) Therapie- Verfahren von Kopfschmerzen (Migräne)

Dr. med. Michael Kugler
Schmerztherapiezentrum Klinik Löwenstein



Differenzierung migränespezifischer und nicht-migränespezifischer Kopfschmerzen

Charakteristika	Migräneschmerz	Spannungskopfschmerz	Cluster-Kopfschmerz
Schmerzart	Mäßige oder starke Intensität, pochend ¹	Leichte oder mäßige Intensität, drückend oder spannend ¹	Schwere oder sehr schwere Intensität ¹
Lokalisierung des Schmerzes	Oft unilateral, kann bilateral sein ¹	Bilateral ¹	Unilateral, typischerweise um oder hinter einem Auge ¹
Schmerzdauer	4–72 Stunden ¹	30 Minuten bis 1 Woche ¹	15–180 Minuten ¹
Schmerzfrequenz	Wiederkehrend mit variabler Häufigkeit ¹	Selten bis täglich ¹	Ein- oder mehrmals täglich während eines Clusters ¹
Andere mögliche Symptome	Übelkeit, Erbrechen, Geräusch- oder Lichtempfindlichkeit, durch Aktivität verschlimmelter Schmerz ¹	Perikraniale Empfindlichkeit, Geräusch- oder Lichtempfindlichkeit ¹	Verstopfte Nase, Schwitzen im Gesicht, Augenlidödem ¹
Demografie	Betrifft Frauen 2- bis 3-mal häufiger als Männer ²	Höhere Prävalenz bei Frauen als bei Männern ³	Betrifft Männer dreimal häufiger als Frauen ¹

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), Cephalalgia 2013, 33, 629–808.

2. Burch, Headache 2015, 55, 21–34. 3. Russell, J Headache Pain 2007, 8, 71–76.

Problem Mischkopfschmerz durch
langjährige nicht therapierte Kopfschmerzen
(nur 5% aller Kopfschmerzpatienten erhalten/
vertragen
eine medikamentöse Prophylaxe)

Akutbehandlung

Acetylsalicylsäure (ASS)

Ibuprofen

Paracetamol

Weitere NSAR, COX-2 Hemmer

Triptane

Indometazin / Metamizol

ASS + Paracetamol + Koffein

Antiemetika

Nichtmedikamentöse Behandlung

- Kopfschmerzen induziert durch Medikamentenübergebrauch:
 - > 10 Tage/Monat mit Triptanen
 - > 15 Tage/Monat mit Analgetika (Schmerzmittel)
 - >10 Tage/Monat mit kombinierten Medikamenten zur Therapie akuter Migräneattacken

Migräne & Kopfschmerzen: Agosti, Diener, Limmroth Karger 2015

Kopfschmerzen: Gaul, Diener Thieme 2016

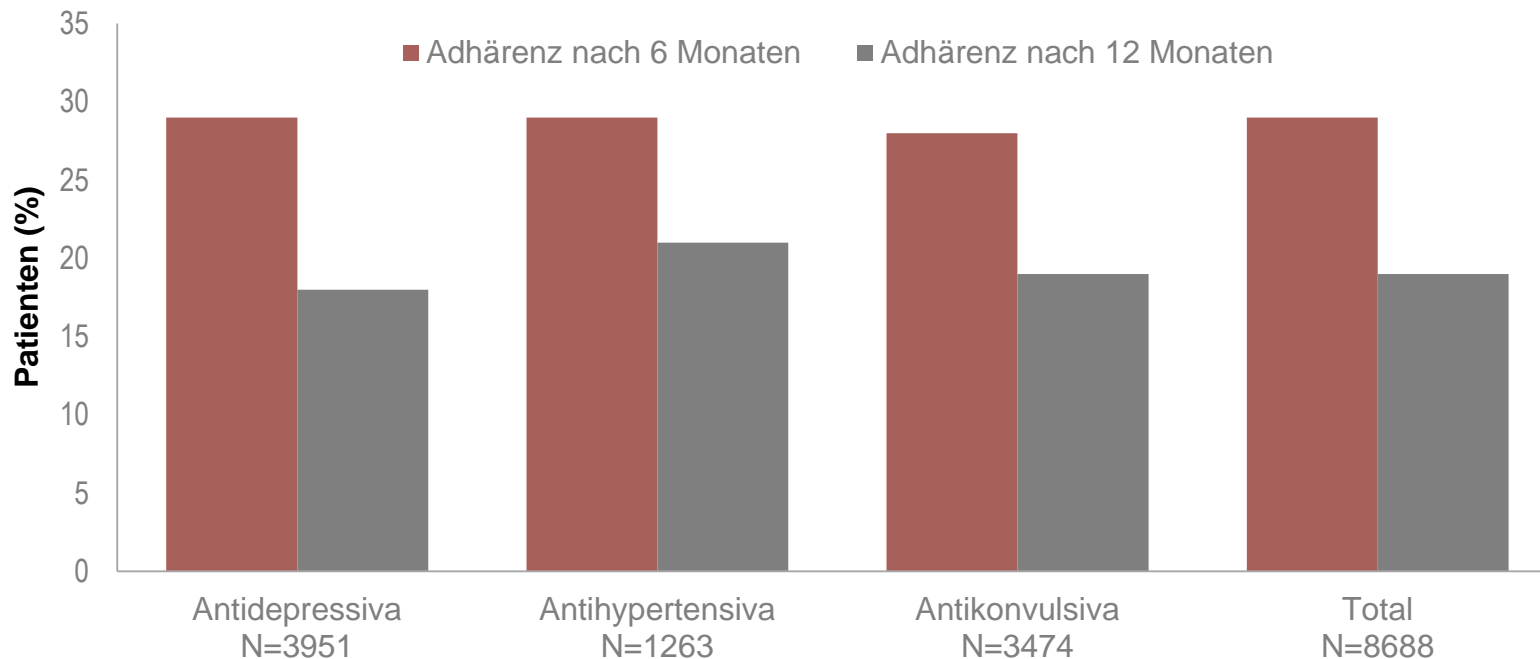
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie © DGN 2018

Medikamente zur prophylaktischen Therapie der Migräne

Wirkstoff	Dosierung	Nebenwirkungen und Kontraindikationen (Auswahl)
Metoprolol	25-200 mg/Tag	NW: Bradykardie, Verzögerung der AV-Überleitung, Bronchokonstriktion, Müdigkeit KI: Asthma bronchiale, Bradykardie <50/min, AV-Block II/III
Propranolol	40-240 mg/Tag	
Candesartan	8-16 mg/Tag	NW: Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen KI: Schwangerschaft, schwere Nierenfunktionsstörungen
Topiramat	25-100 mg/Tag	NW: Parästhesien, Konzentrationsstörungen, Sehstörungen, Depression KI: Nephrolithiasis, Glaukom, Depression
Valproinsäure	500-600 mg/Tag	NW: Müdigkeit, Schwindel, Haarausfall, Gewichtszunahme KI: Pankreasfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (!)
Flunarizin	5-10 mg/Tag	NW: Müdigkeit, Gewichtszunahme, Depression, extrapyramidale Störungen, Galaktorrhö KI: Morbus Parkinson, Depression, Störungen des extrapyramidalen Systems
Amitriptylin *	10-100 mg/Tag	NW: Müdigkeit, Gewichtszunahme KI: Herzrhythmusstörungen
Magnesium	600 mg/Tag	NW: Durchfall
Magnesium + Vitamin B2 + Koenzym Q10	2x300 mg/Tag + 2x200 mg/Tag + 2x75 mg/Tag	
Botulinumtoxin A (nur bei chronischer Migräne)	155-195 Einheiten (verteilt auf 31-39 Injektionsstellen)	NW: Gesichtsasymetrien, allergische Reaktion, Hämatome, Entzündungen KI: Myasthenia gravis

* Als weiteres gut verträgliches trizyklisches Antidepressivum mit migräneprophylaktischer Wirkung steht Opipramol (50-150 mg zur Nacht) zur Verfügung. **AV** atrioventrikulär, **KI** Kontraindikation, **NW** Nebenwirkungen

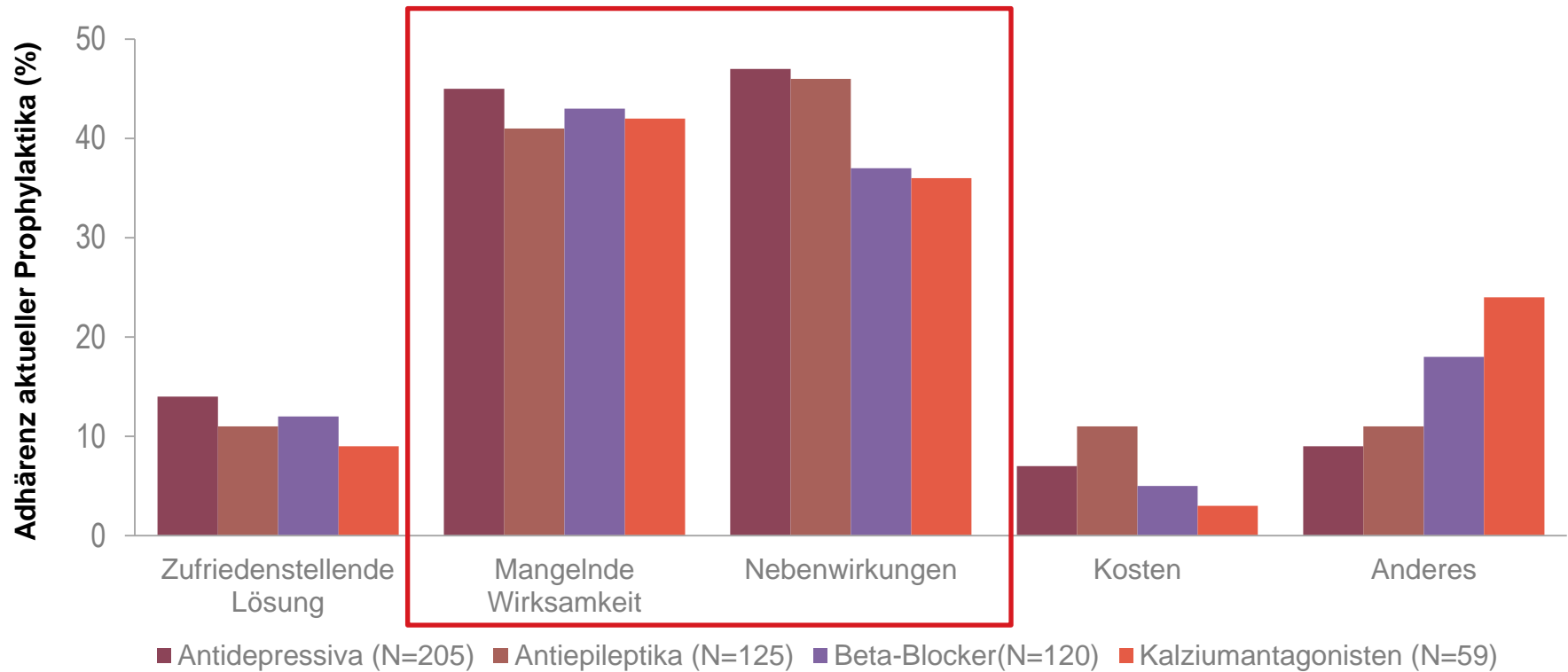
Niedrige Adhärenzraten der verfügbaren Prophylaktika



(Retrospektive Datenbankanalyse; US Claim Database; 8.688 Patienten mit chronischer Migräne)

Unabhängig von der Art der verwendeten nicht-spezifischen Substanzen

Adhärenz aktueller Prophylaktika: ein Wirksamkeits- und Nebenwirkungsproblem



Blumenfeld, Headache 2013, 53, 644–655.

Neuer Therapieansatz: Behandlung von
Kopfschmerzen nicht mehr nur nach der Ursache,
sondern nach Art und Schwere der
(Begleit)Symptome

Begleitmerkmale

Migräne + Bluthochdruck

Migräne + Herzgefäßerkrankung

Migräne + Stress

Migräne + Depression

Migräne + Schlaflosigkeit

Migräne + Untergewicht

Migräne + Übergewicht

Migräne + Epilepsie

Migräne + Manie

Migräne + Überempfindlichkeit für Nebenwirkungen

Migräne + Schlaganfall

Migräne + Wadenkrämpfe

Migräne+craniocervikale Dystonie

Bevorzugte Auswahl

Beta-Blocker

Calcium-Antagonisten

Beta-Blocker, Antidepressiva

Antidepressiva

Antidepressiva

Antidepressiva, Pizotifen

Topiramat, Lisinopril

Valproinsäure

Valproinsäure

Pestwurz

Acetylsalicylsäure

Magnesium

Botulinum-Toxin

Eine bestimmte Medikamentenauswahl bietet sich bei folgenden Begleitmerkmalen nicht an:

Begleitmerkmalen

Migräne + Epilepsie

Migräne + Depression

Migräne + hohes Alter/Herzerkrankungen

Migräne + Übergewicht

Migräne + Asthma

Migräne + Untergewicht

Migräne + hohe sportliche Aktivität

Migräne + hohe Konzentration und Denkleistung

Migräne + Leberstörung

Nicht auswählen

Antidepressiva

Beta-Blocker, Topiramat

Antidepressiva

Antidepressiva, Pizotifen

Beta-Blocker, Topiramat

Topiramat

Beta-Blocker

Antidepressiva, Beta-Blocker, Topiramat

Valproinsäure

- Cannabis
- CGRP-Antagonisten
- Botox

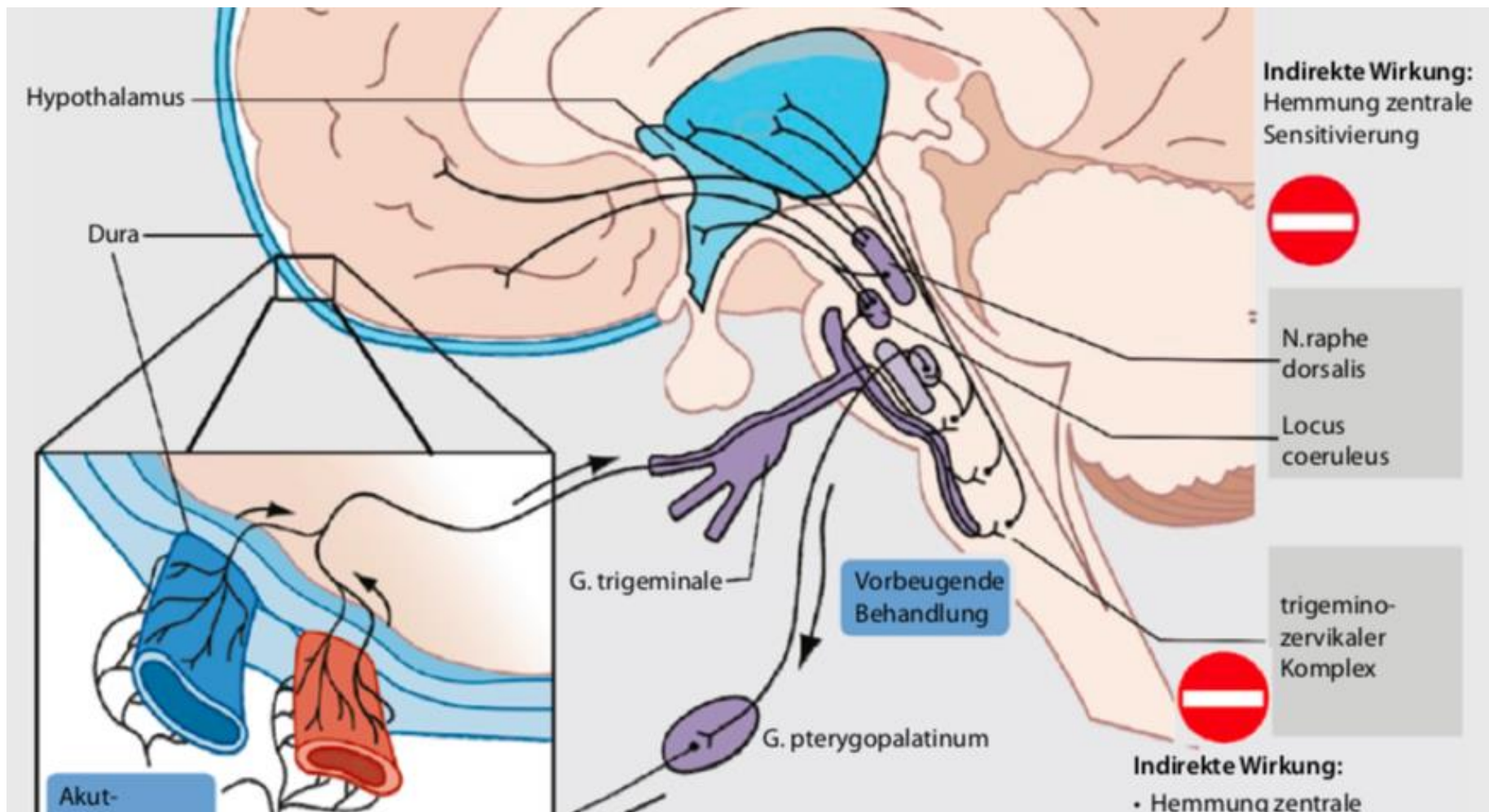
The Use of Cannabis for Headache Disorders

„Although placebo-controlled clinical trials are still needed to appropriately determine efficacy, it appears likely that cannabis will emerge as a potential treatment for some headache sufferers“

Bryson C. Lochte, Alexander Beletsky, Nebiyou K. Samuel, and Igor Grant*

Department of Psychiatry, Center for Medicinal Cannabis Research, University of California, San Diego, La Jolla, California.

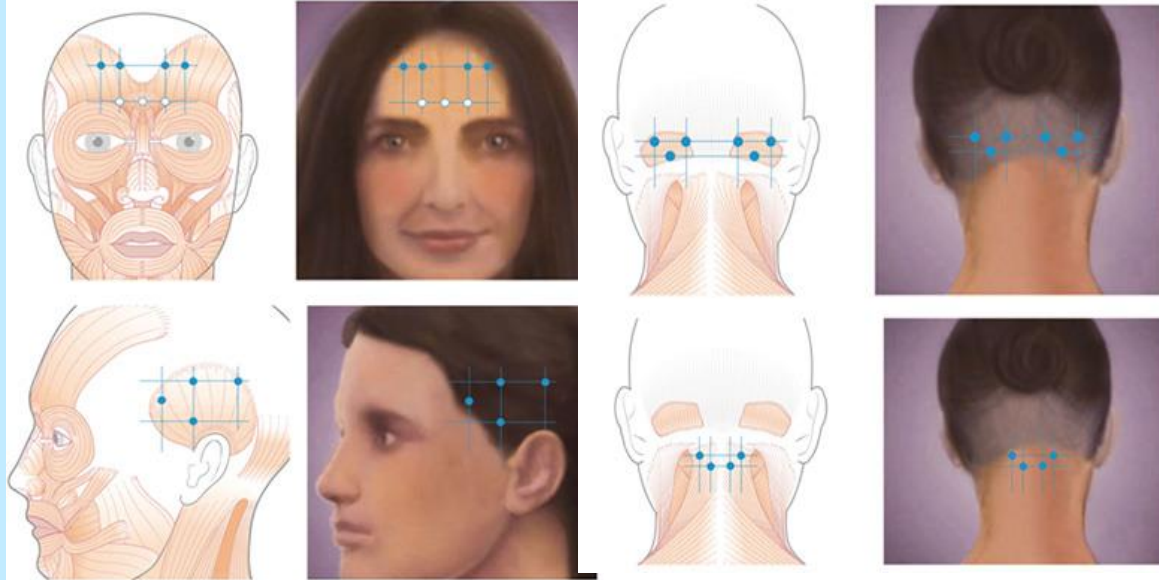
*Address correspondence to: Igor Grant, MD, Department of Psychiatry, Center for Medicinal Cannabis Research, University of California, San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0603, E-mail: igrant@ucsd.edu



Nur bei chronischer Migräne

Minderung von

- Kopfschmerztagen
- Kopfschmerzattacken
- Anzahl der Tage mit mäßigen bis schweren Kopfschmerzen pro Monat.

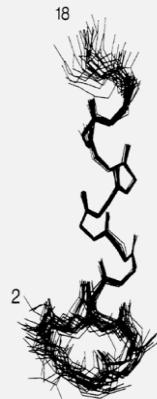


Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) – Therapeutisches Ziel für die Migräneprophylaxe

- CGRP ist ein Neuropeptid mit 37 Aminosäuren^{2,3}
- CGRP ist weit verbreitet, sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem³



Calcitonin gene-related
peptide
(CGRP)



Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Thr-Cys-Val-Thr-His-
Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-
Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-
Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂¹

α

CGRP: zentrales und peripheres
Nervensystem

Rolle: stärkster Vasodilatator,
Neuropeptid, Neurotransmitter²

β

CGRP: Darm-Nerven, Hypophyse

Rolle in der Migräneentstehung unklar²

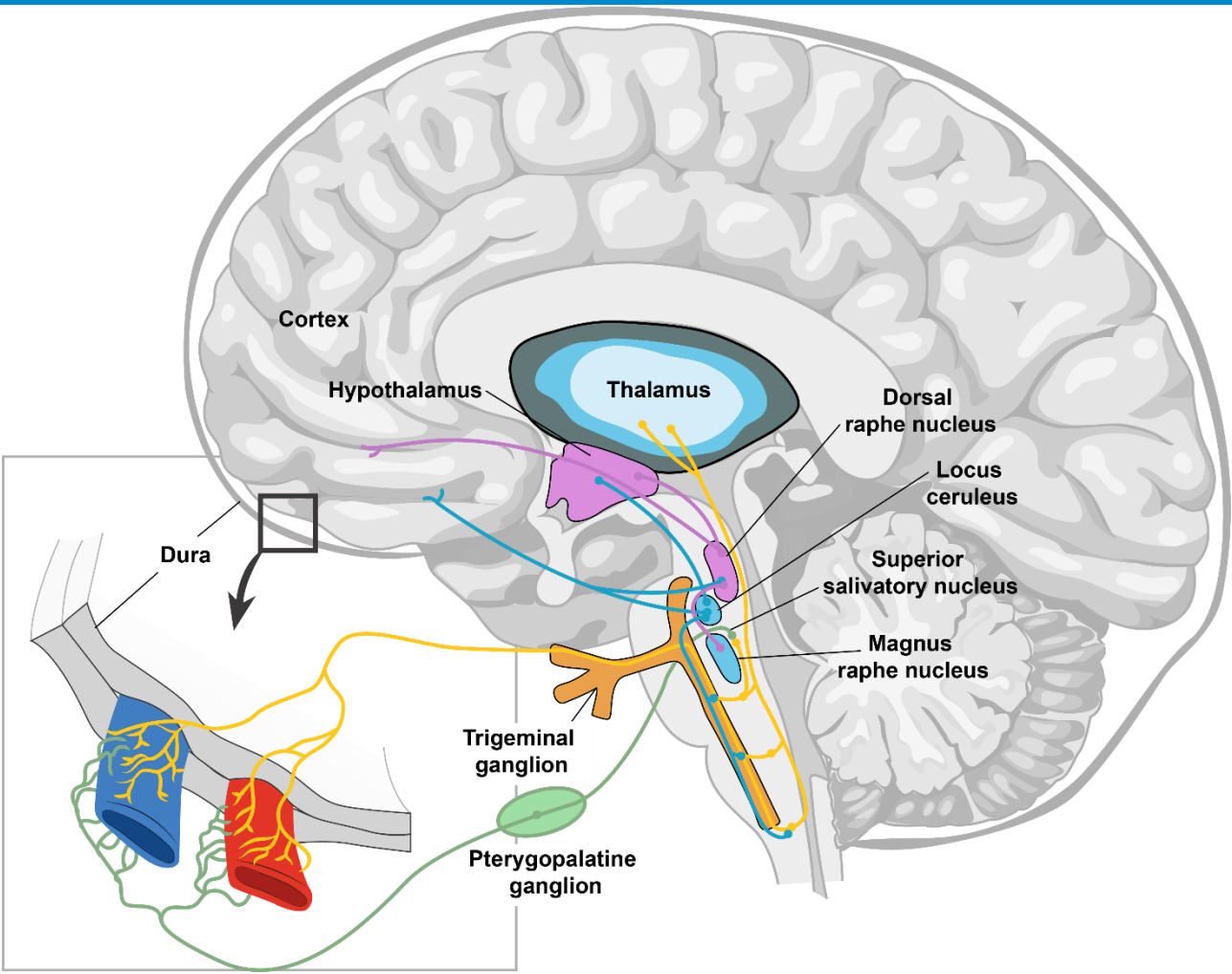
Rechtes Bild: Breeze, Biochemistry 1991, 30, 575–582.

Linkes Bild: Novartis.

1. Russel, Physiol Rev 2014, 94, 1099–1142.

2. Amara, Nature 1982, 298, 240–244.

3. Ho, Nat Rev Neurol 2010, 6, 573–582.

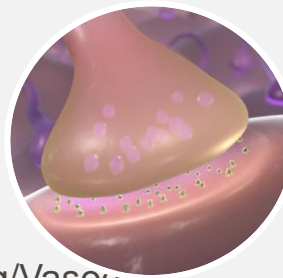


Grafik modifiziert mit Erlaubnis der Massachusetts Medical Society.
Goadsby, N Engl J Med, 346, 257–270. © 2002 Massachusetts Medical Society.

- kann mehrere Prozesse sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem umfassen, darunter:¹⁻⁴



Neuropeptid
(Botenstoff)-
Freisetzung

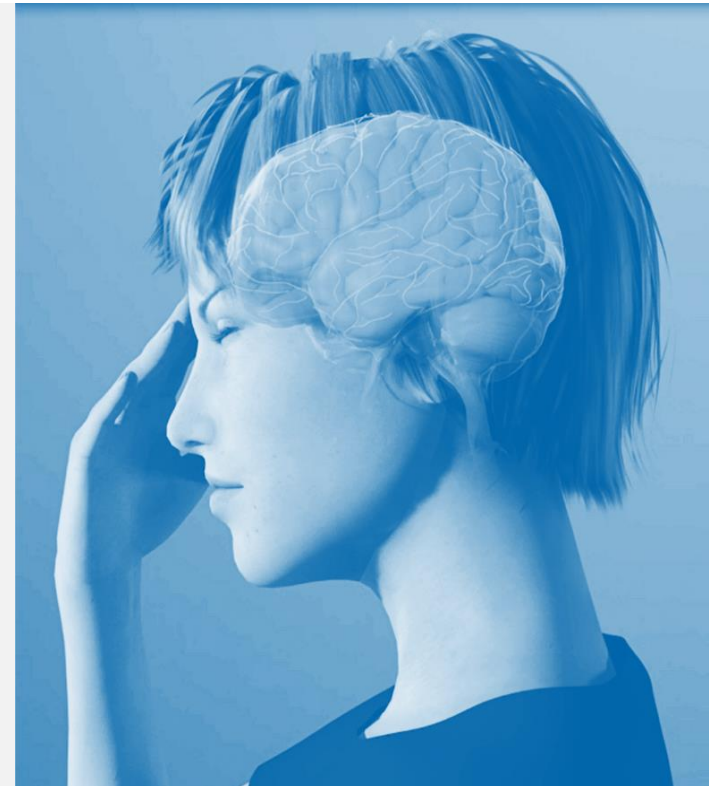
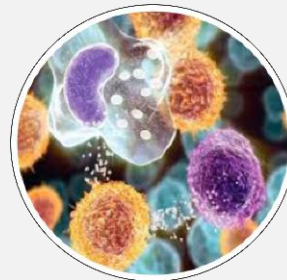


Gefäßerweiterung/Vasodilatation



Schmerzrezeptoren-
Sensibilisierung

Entzündung



CGRP = Calcitonin Gene-Related Peptide; ZNS = Zentrales Nervensystem.

1. Edvinsson, Brit J Clin Pharmacol, 2015, 80,193–199.

2. Raddant, Expert Rev Mol Med 2011,13, e36.

3. Russo, Annu Rev Pharmacol Toxicol 2015, 55, 533–552.

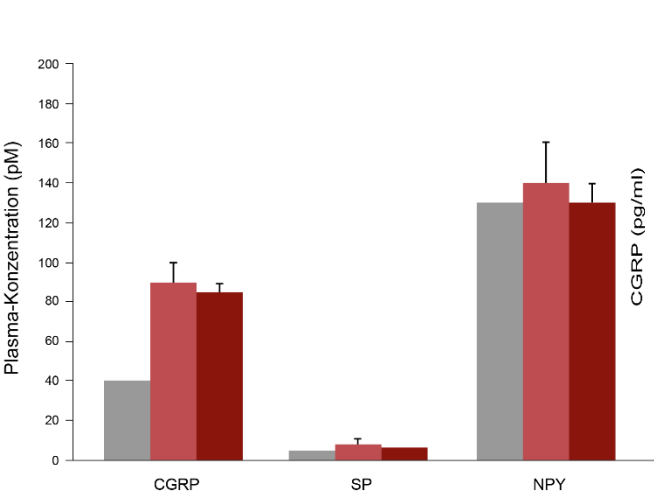
4. Storer, Br J Pharmacol 2004, 142, 1171–1181.

Bedeutung von CGRP bei der Entstehung von Migräne

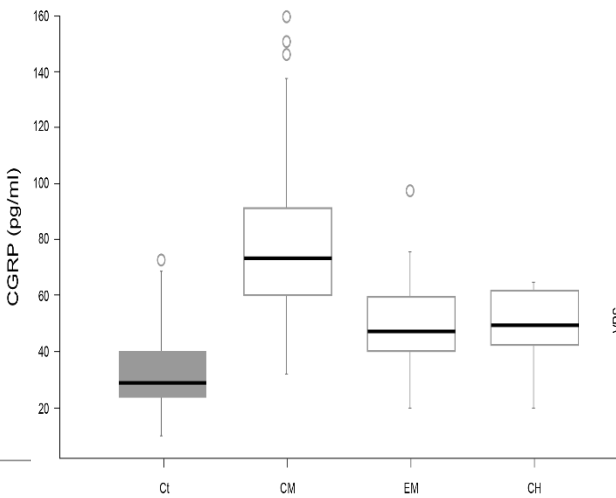
CGRP-Level im Blut steigen während Migräneschüben an¹

CGRP-Level sind zwischen den Anfällen bei chronisch Migränekranken erhöht³

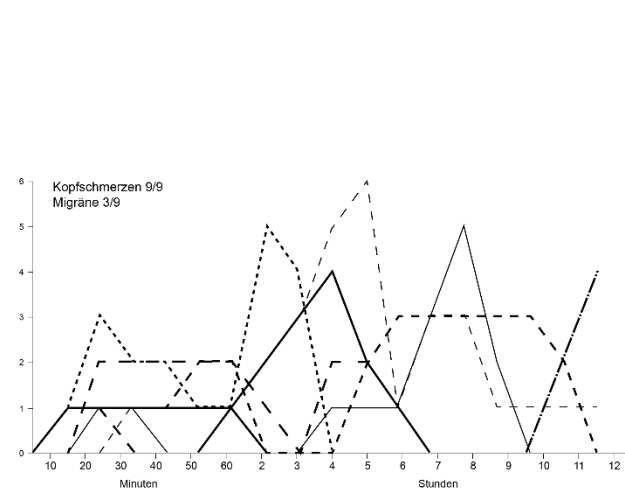
CGRP-Infusion löst Attacken bei Migränapatienten aus²



Modifiziert nach Goadsby 1993¹



Modifiziert nach Cernuda-Morollon 2013³



Modifiziert nach Lassen 2002²

CGRP = Calcitonin Gene-Related Peptide; CM = Chronische Migräne ; EM = Episodische Migräne; VRS = Verbal Headache Ratingscale (Verbale Kopfschmerz-Bewertungsskala); SP = Substanz P; NPY= Neuropeptid Y; CH = Cluster Headache.

1. Goadsby, Ann Neurol 1993, 33, 48–56.
2. Lassen, Cephalalgia 2002, 22, 54–61.
3. Cernuda-Morollon, Neurology, 2013, 81, 1191–1196.

STRIVE-Studie: Baseline-Charakteristika

EM Phase III, STRIVE

Charakteristika	Placebo (N = 319)	Erenumab 70 mg (N = 317)	Erenumab 140 mg (N = 319)
Alter, Jahre	41,3 (11,2)	41,4 (11,3)	40,4 (11,1)
Weiblich, n (%)	274 (85,9)	268 (84,5)	272 (85,3)
Behandlung mit prophylaktischen Migräne-Medikamenten, n (%)			
Kein vorheriges Medikament	178 (55,8)	175 (55,2)	187 (58,6)
Nur vorherige Anwendung	131 (41,1)	133 (42,0)	124 (38,9)
Derzeitiger Gebrauch	10 (3,1)	9 (2,8)	8 (2,5)
Baseline-Periode (4 Wochen)			
Migränetage	8,2 (2,5)	8,3 (2,5)	8,3 (2,5)
Migräneattacken	5,1 (1,5)	5,2 (1,5)	5,2 (1,4)
Kopfschmerztage	9,3 (2,6)	9,1 (2,6)	9,3 (2,5)
Akute Migräne-spezifische Medikationstage	3,4 (3,4)	3,2 (3,4)	3,4 (3,5)
Akute Migräne-spezifische Medikamenteneinnahme	59,9	56,5	60,2
MPFID-Bewertung der körperlichen Beeinträchtigung	12,2 (9,4)	12,6 (9,6)	12,0 (9,0)
MPFID-Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten	13,7 (9,1)	14,0 (8,9)	13,1 (8,3)

Full analysis-Set; Daten sind Mittelwerte (SD), falls nicht spezifiziert.
 EM = Episodische Migräne; SD = Standardabweichung.
 Goadsby, N Engl J Med 2017, 377, 2123.

STRIVE-Studie: Erenumab – Nebenwirkungsprofil auf Placebo-Niveau¹

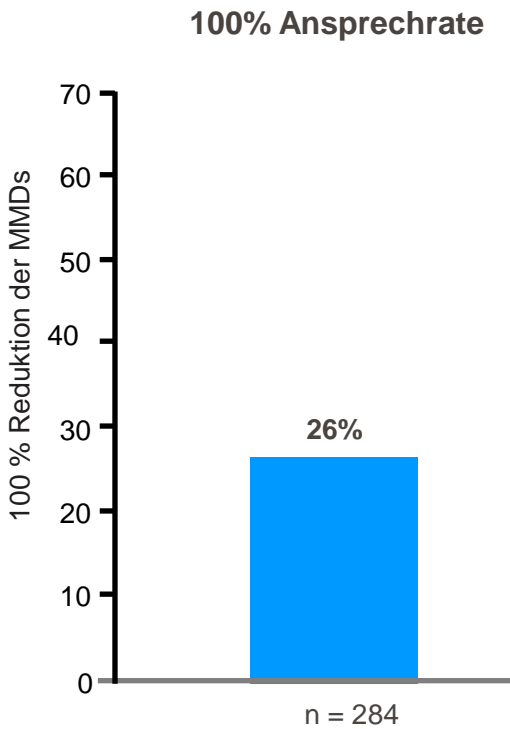
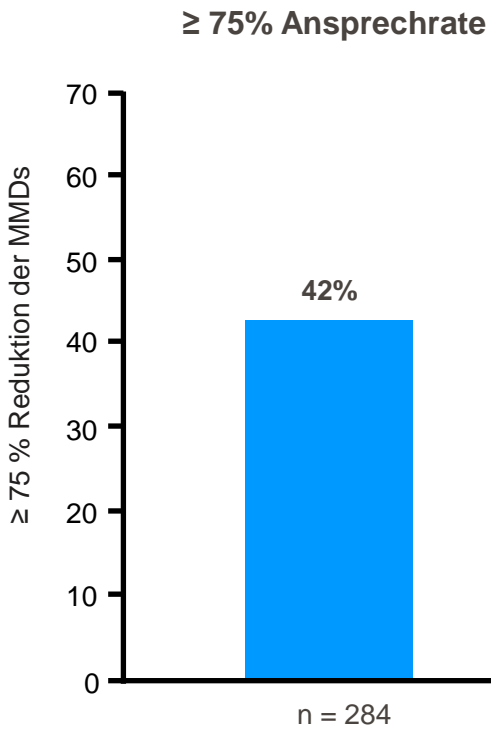
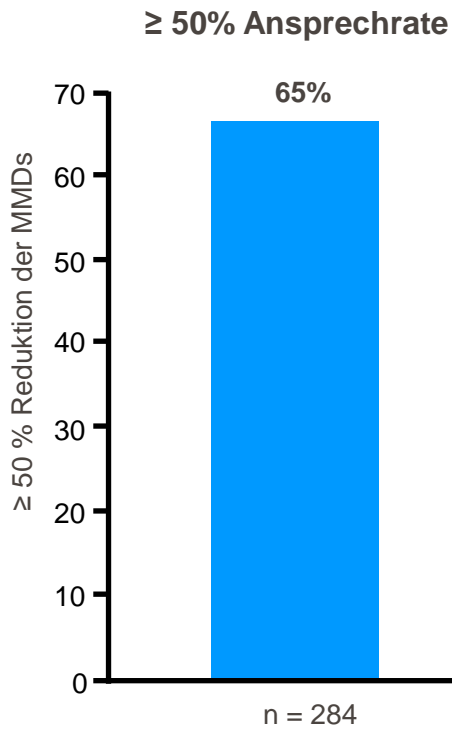
Unerwünschte Ereignisse, die während der Phase der Doppelblindbehandlung berichtet wurden

Ereignis	Placebo (N = 319)	Erenumab 70 mg (N = 314)	Erenumab 140mg (N = 319)
	Patientenzahl (Prozent)		
Unerwünschtes Ereignis (AE)	201 (63,0)	180 (57,3)	177 (55,5)
Unerwünschte Ereignisse, die von ≥ 2 der Patienten in jeder Studiengruppe berichtet wurden			
Nasopharyngitis	32 (10,0)	31 (9,9)	35 (11,0)
Infektionen der oberen Atemwege	18 (5,6)	21 (6,7)	15 (4,7)
Nasennebenhöhlenentzündung	7 (2,2)	7 (2,2)	11 (3,4)
Konstipation	4 (1,3)	5 (1,6)	11 (3,4)
Arthralgie	6 (1,9)	7 (2,2)	7 (2,2)
Fatigue	8 (2,5)	6 (1,9)	7 (2,2)
Übelkeit	6 (1,9)	7 (2,2)	6 (1,9)
Influenza	6 (1,9)	4 (1,3)	8 (2,5)
Harnwegsinfektion	7 (2,2)	5 (1,6)	7 (2,2)
Rückenschmerzen	7 (2,2)	6 (1,9)	6 (1,9)
Schmerzen an der Einstichstelle	1 (0,3)	10 (3,2)	1 (0,3)
Migräne	10 (3,1)	4 (1,3)	3 (0,9)
Bluthochdruck	8 (2,5)	5 (1,6)	0
Unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch des Studienregimes führte	8 (2,5)	7 (2,2)	7 (2,2)
Ernsthaftes unerwünschtes Ereignis (SAE)	7 (2,2)	8 (2,5)	6 (1,9)

Goadsby, N Engl J Med 2017, 377, 2123.

OLE: 26% der Patienten unter Erenumab sind Migräne-frei in Woche 64

EM Phase II OLE, 20120178

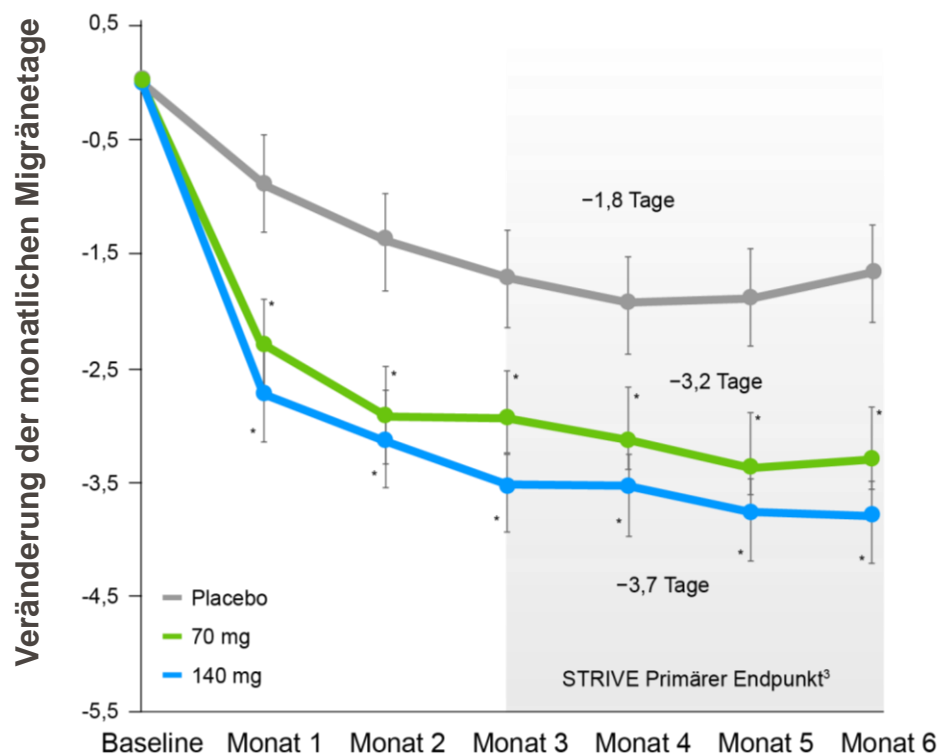


Ansprechraten der doppelblinden Baseline zeigen Woche 61 bis 64
EM = Episodische Migräne; MMD = Monatliche Migränetage (monthly migraine days); OLE = Open label extension.

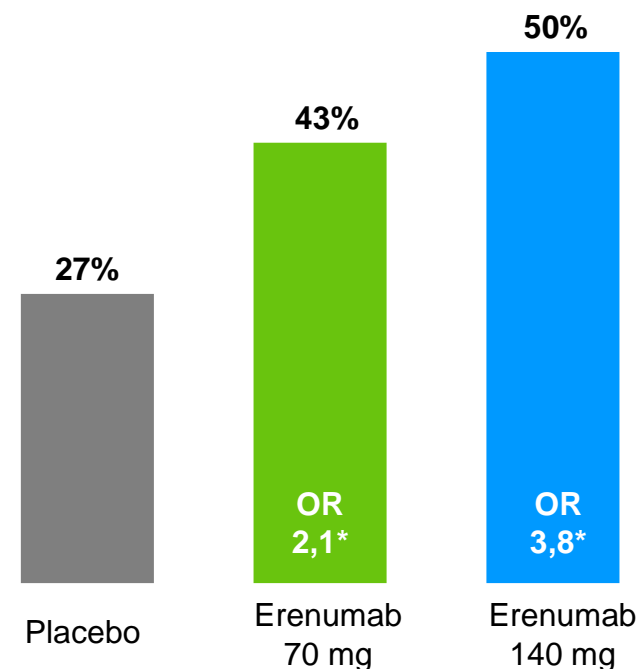
Ashina, EHMTIC 2016, Poster P003, Glasgow, UK.

STRIVE-Studie: Signifikante Reduktion von Migränetagen mit Erenumab

Veränderung der monatlichen Migräne über die Zeit



≥50% Reduktion ab Baseline der mittleren monatlichen Migränetage¹



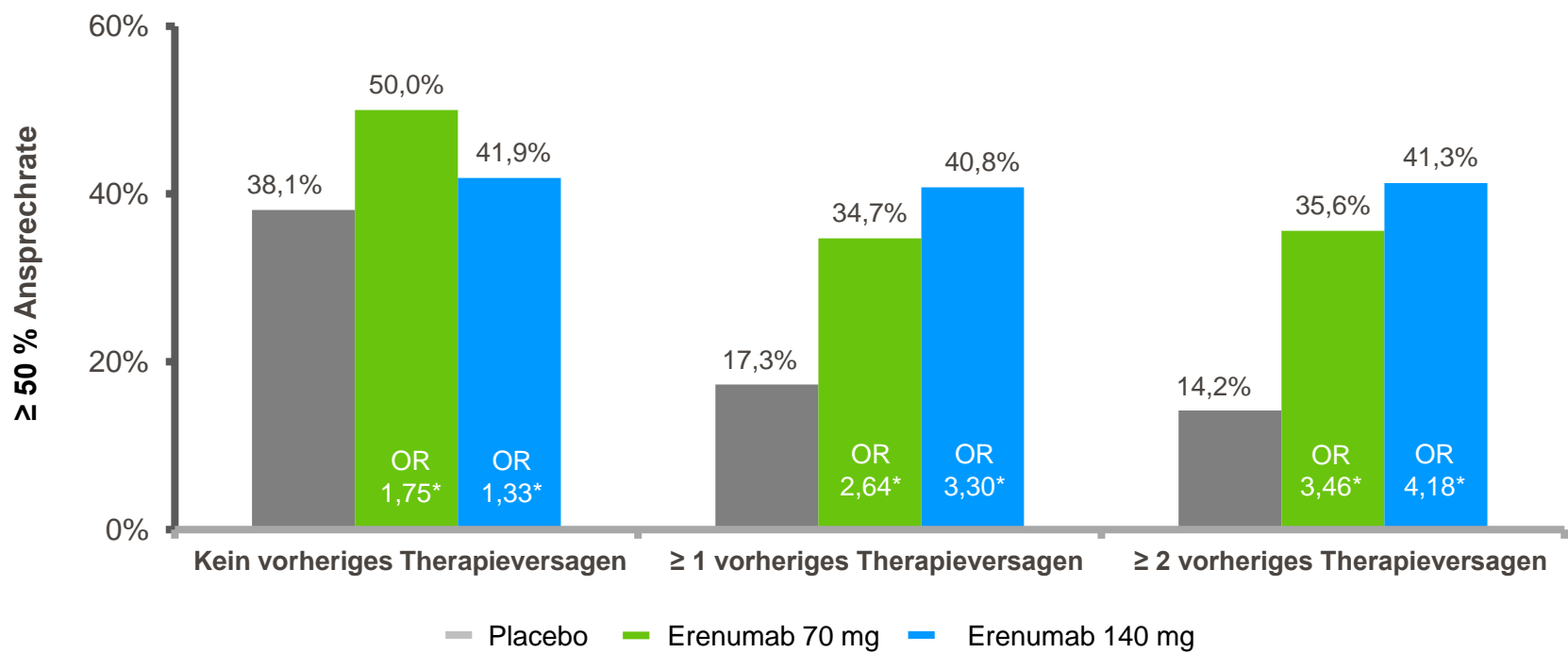
$p < 0,001$ für jede Gruppe im Vergleich zu Placebo, nicht auf Multiplizität angepasst; Endpunkt gemittelt über die Monate 4, 5 und 6.

^a -1,4 Tage für 70 mg vs. Placebo und -1,9 Tage für 140 mg vs. Placebo.

Goadsby, AAN 2017, Boston, USA. 2. Novartis, Data on file.

CM Phase II: Erenumab wirkt auch nach Versagen bisheriger Prophylaktika

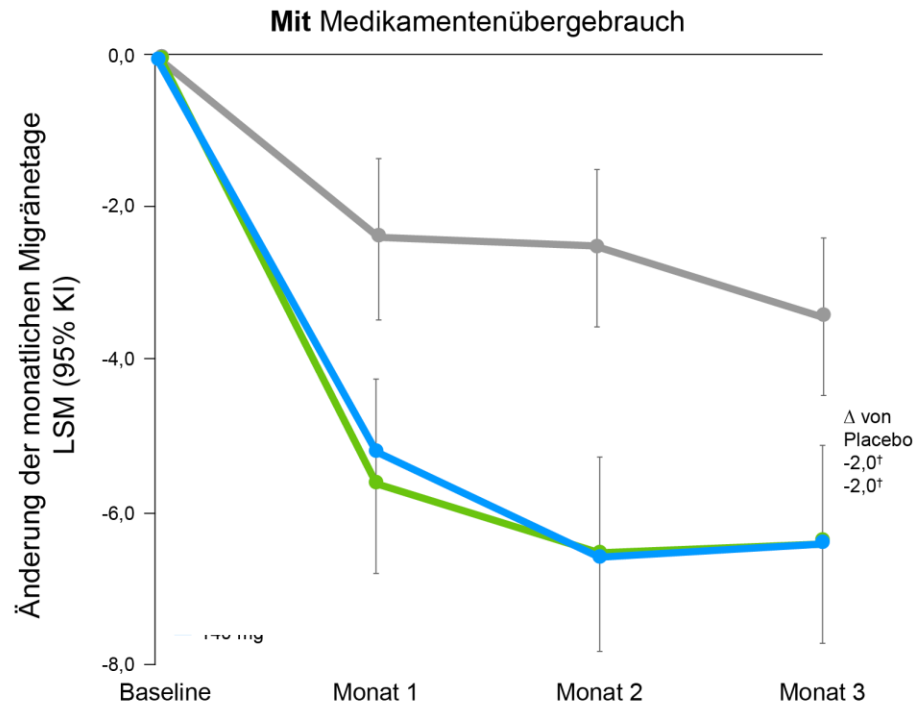
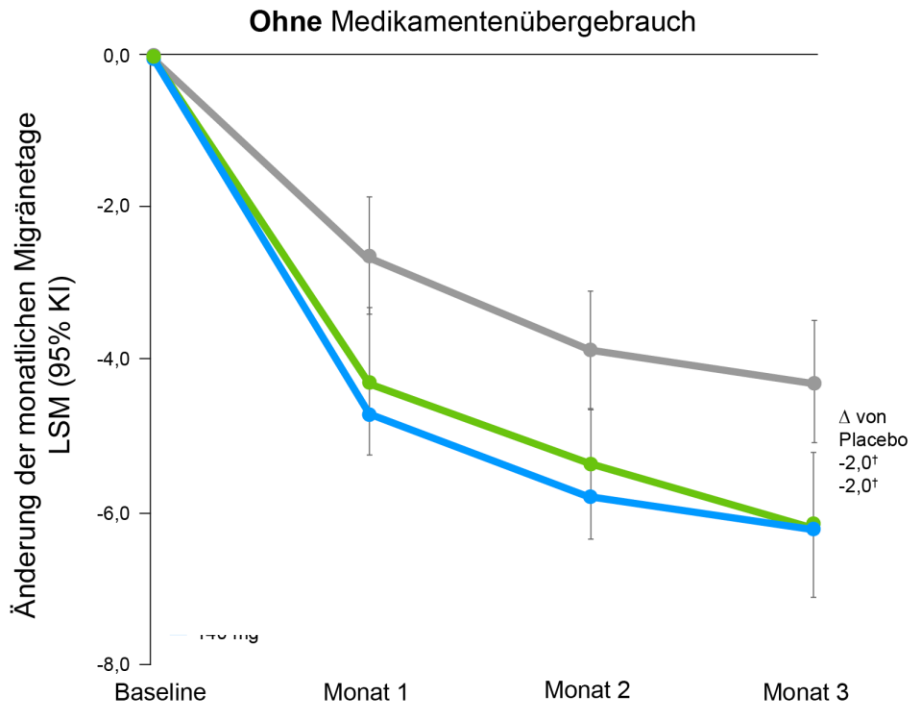
≥ 50 % Reduktion der monatlichen Migränetage



Angepasste OR (Erenumab vs. Placebo) an Monat 3.
* p ≤ 0,02 für alle Gruppen vs. Placebo
Ashina, IHC 2017, Vancouver, Canada.

CM Phase II: Erenumab wirkt auch bei Medikamentenübergebrauch

CM Phase II, 20120295

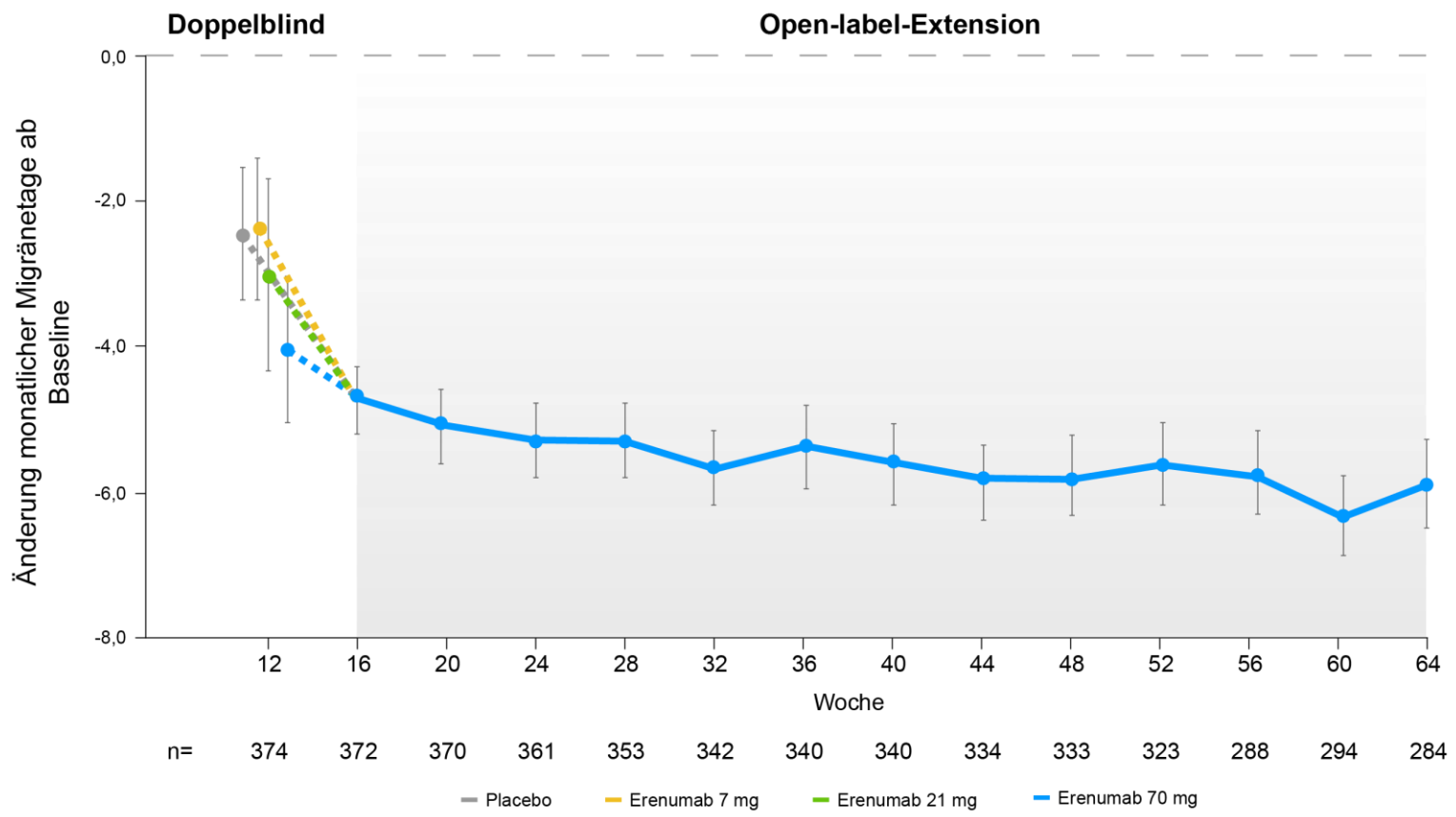


— Placebo — Erenumab 70 mg — Erenumab 140 mg

* p < 0,05; † p ≤ 0,01; ‡ p < 0,001. LSM Least square memories (kleinste Fehlerquadrate; KI Konfidenzintervall

OLE: Stabile Wirkung von Erenumab bei Patienten mit episodischer Migräne über 1 Jahr

EM Phase II OLE, 20120178



Ashina, Neurology 2017, 89, 1237–1243.
OLE Open label extension

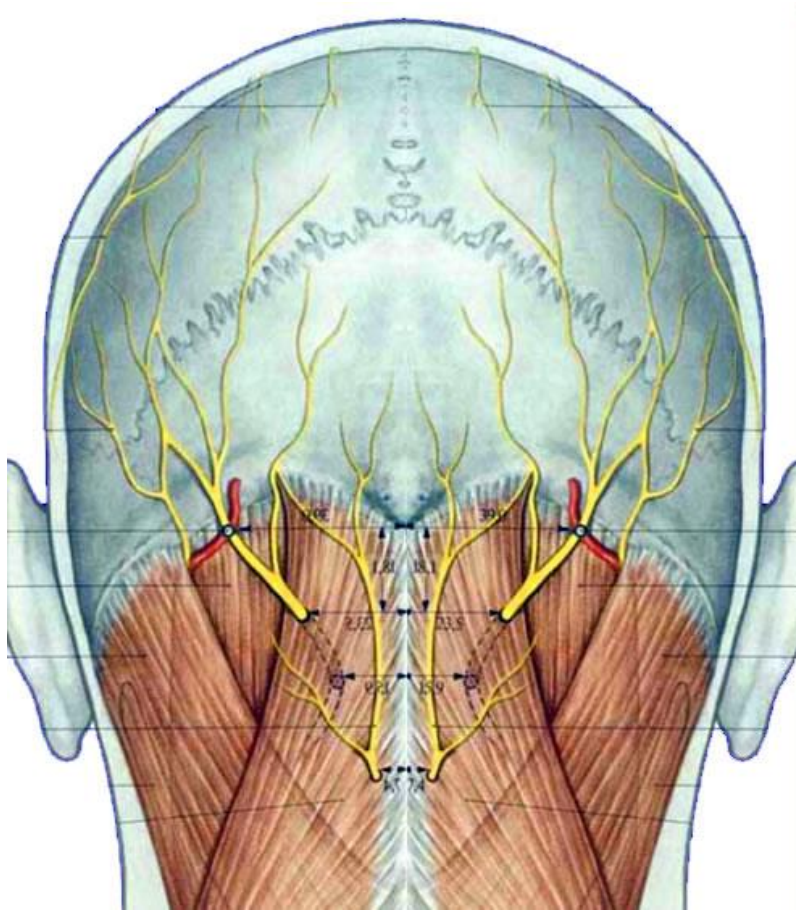
Erenumab ist ein spezifisch für die Migräne entwickeltes Medikament für die proaktive, prophylaktische Behandlung von Migräne

- bei episodisch und chronisch Migränekranken
- bei Medikamentenübergebrauch
- bei vorherigem Therapieversagen unspezifischer Prophylaktika
- mit frühem Wirkeintritt

Sicherheitsprofil von Erenumab ist ähnlich Placebo

- Das Erenumab-AE-Profil wurde in > 2600 Patienten untersucht
- Selten Schmerz an der Injektionsstelle
- Hohe Verträglichkeit und erleichterte Anwendung von Erenumab: 90 % der Patienten absolvierten die 6-monatige, doppelblinde Behandlungsphase von STRIVE

AE = Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
Tepper, Lancet Neurol 2017, 16, 425, Novartis, Data on file.



Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
Einsatz neuromodulierender Verfahren bei primären Kopfschmerzen

Konservativ

VS.

Operativ, Neurostimulation

Prof. Dr. med. Torsten Schröder
Chefarzt Medius-Klinik Ruit

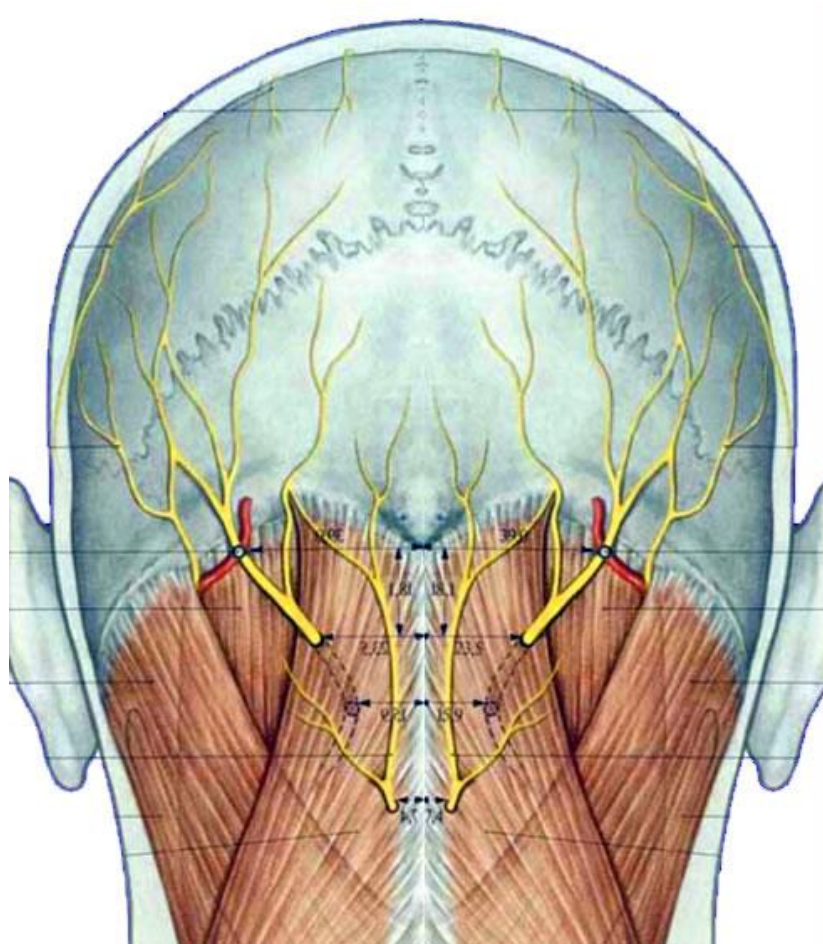
Neuromodulation des Nervus occipitalis

Wirkmechanismus: funktionelle Hemmung

Vorteil: reversibel, gering invasiv

bei

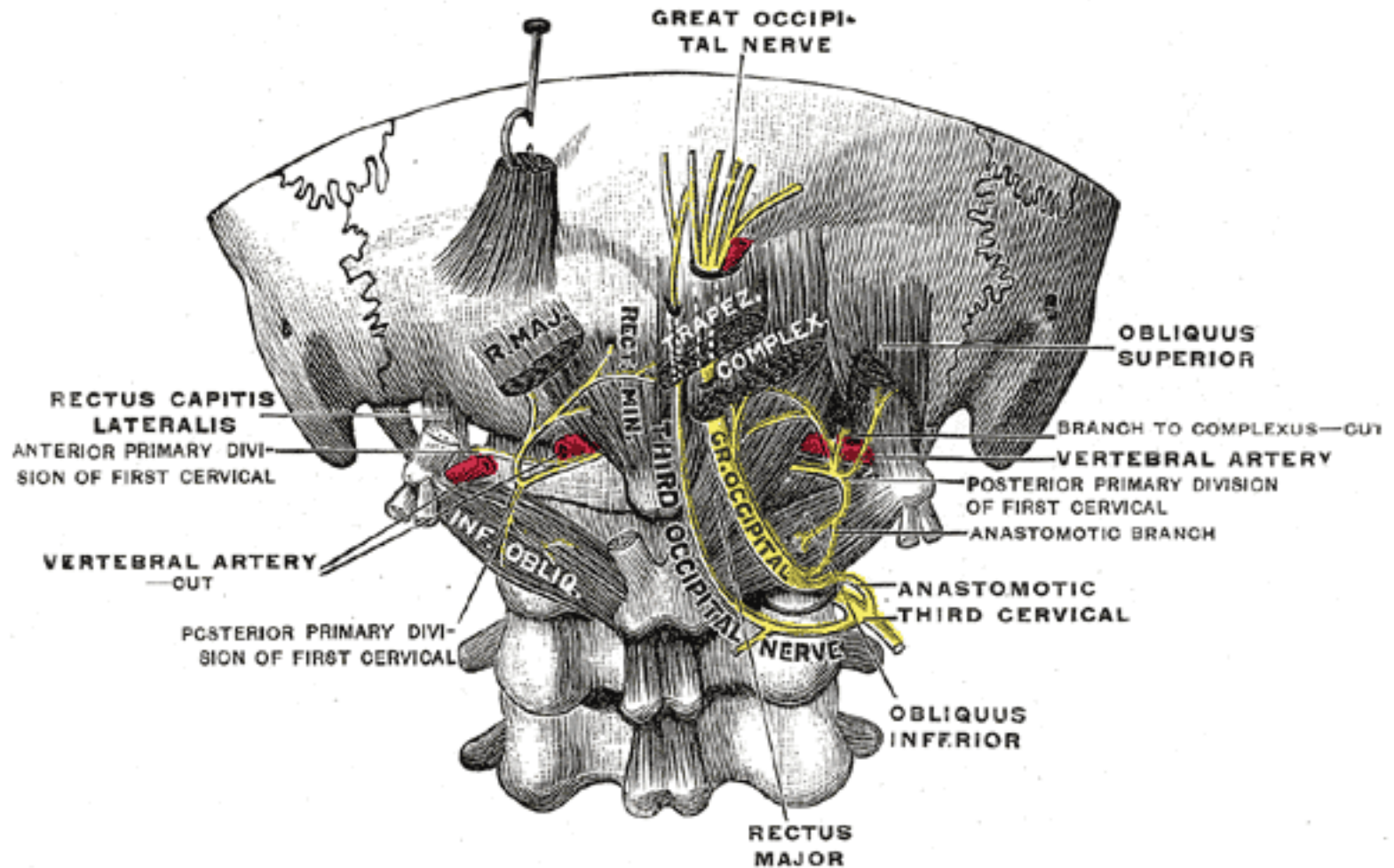
- chronischem Clusterkopfschmerz
- chronischer Migräne



Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
Einsatz neuromodulierender Verfahren bei primären Kopfschmerzen



Blockade N. occipitalis major wirkt bei chronischer Migräne



Pain Physician 2015; 18:153-162 • IS

Randomized Trial

Ultrasound-Guided Greater Occipital Nerve Block: An Efficient Technique in Chronic Refractory Migraine Without Aura?

Deniz Palamar, MD¹, Derya Uluduz, MD², Sabahattin Saip, MD², Gul Erden, MD¹,
Halil Unalan, MD¹, Ulku Akarirmak, MD¹

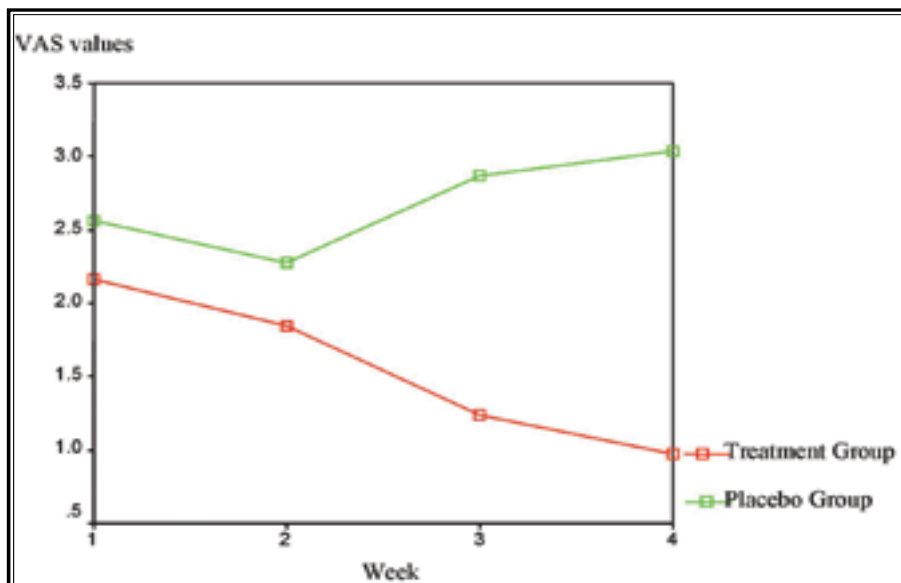


Fig. 4. Post-injection weekly average VAS values at the injection side.

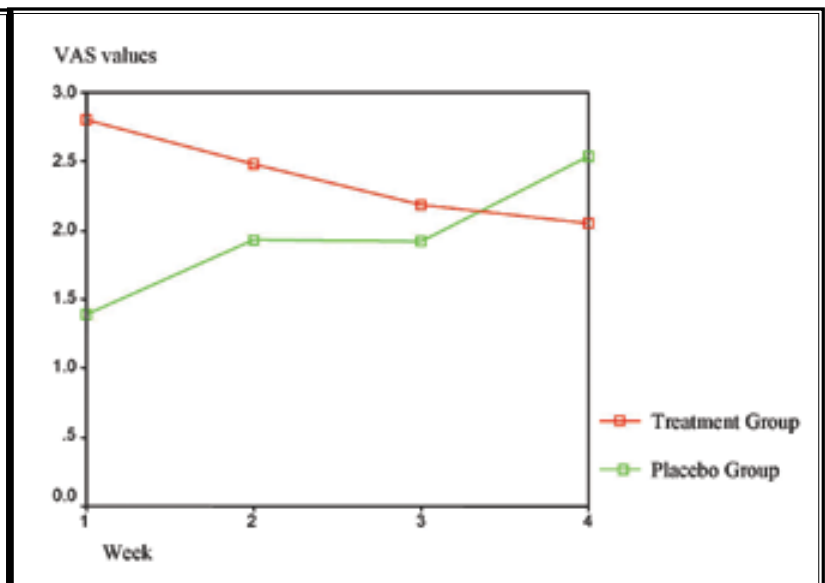
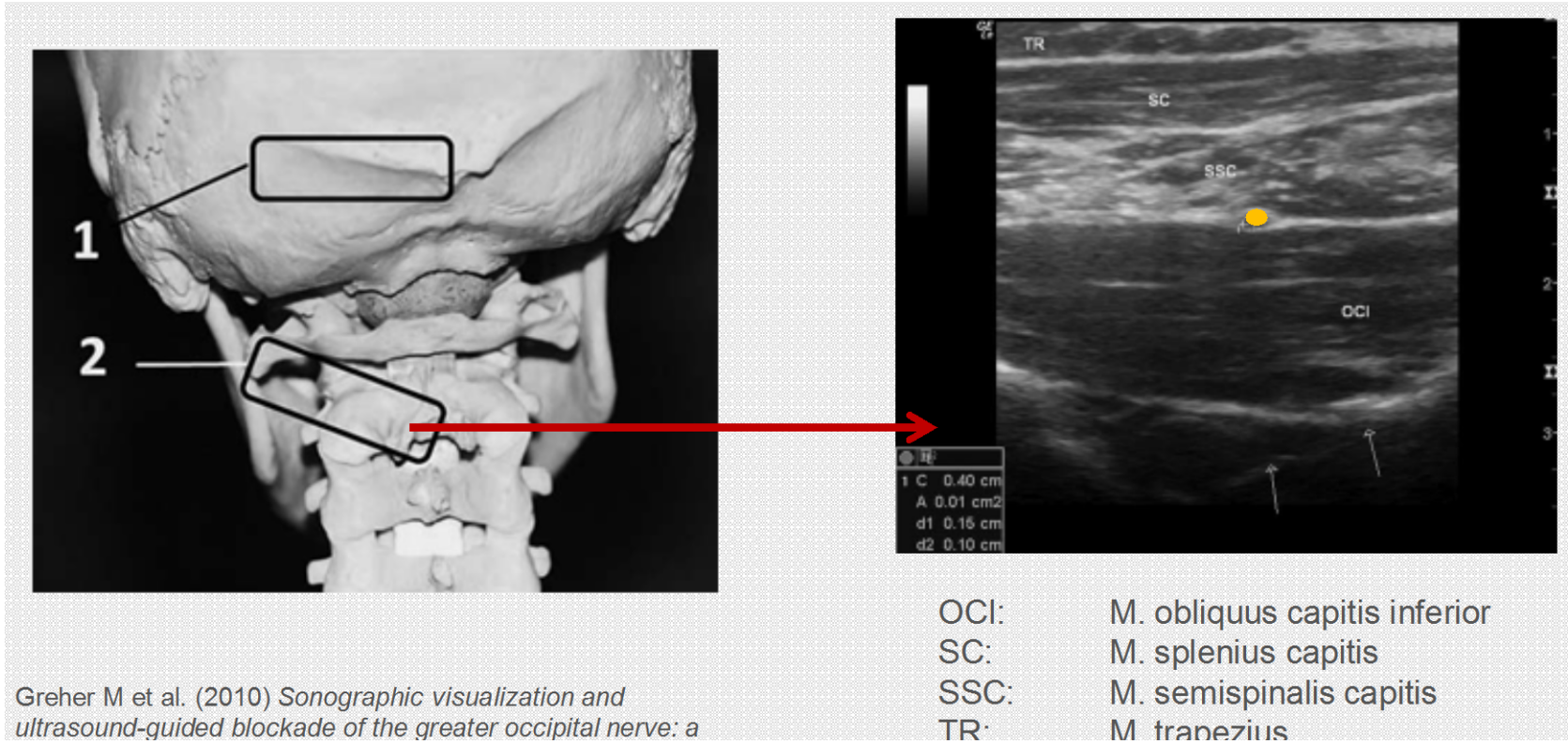


Fig. 5. Post-injection weekly average VAS values at the opposite of the injection side.

Blockade N. occipitalis major wirkt bei chronischer Migräne



Greher M et al. (2010) *Sonographic visualization and ultrasound-guided blockade of the greater occipital nerve: a*

OCI: M. obliquus capitis inferior
SC: M. splenius capitis
SSC: M. semispinalis capitis
TR: M. trapezius