

Was gibt es neues in der Migränetherapie?

Dr. Walter Amberger

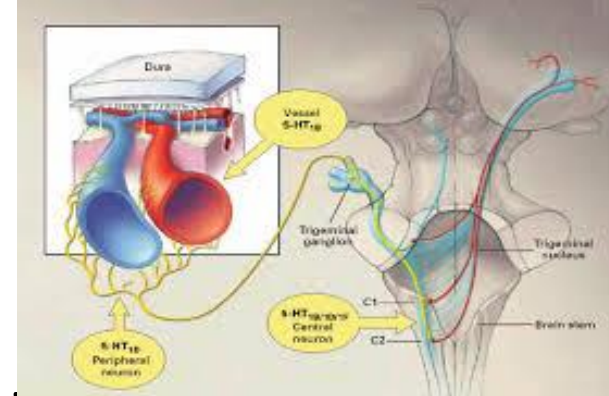
FA für Neurologie

Klagenfurt

Spezifische Migränetherapie

- Die Behandlungsmöglichkeiten für Migräne haben sich in den letzten zwei bis drei Jahren erheblich erweitert, wobei mehrere neue Klassen gezielter, **migränespezifischer Medikamente** entwickelt wurden, die teilweise bereits am Markt angekommen sind.
- Die neuen Medikamente wurden entwickelt, um auf pathophysiologische Mechanismen zu zielen, die am Migräneprozess beteiligt sind, in der Hoffnung, eine bessere Schmerzlinderung mit weniger Nebenwirkungen zu erreichen.
- Pathophysiologie
 - vaskulär – Übererregbarkeit der Hirnrinde – neurogene Entzündung

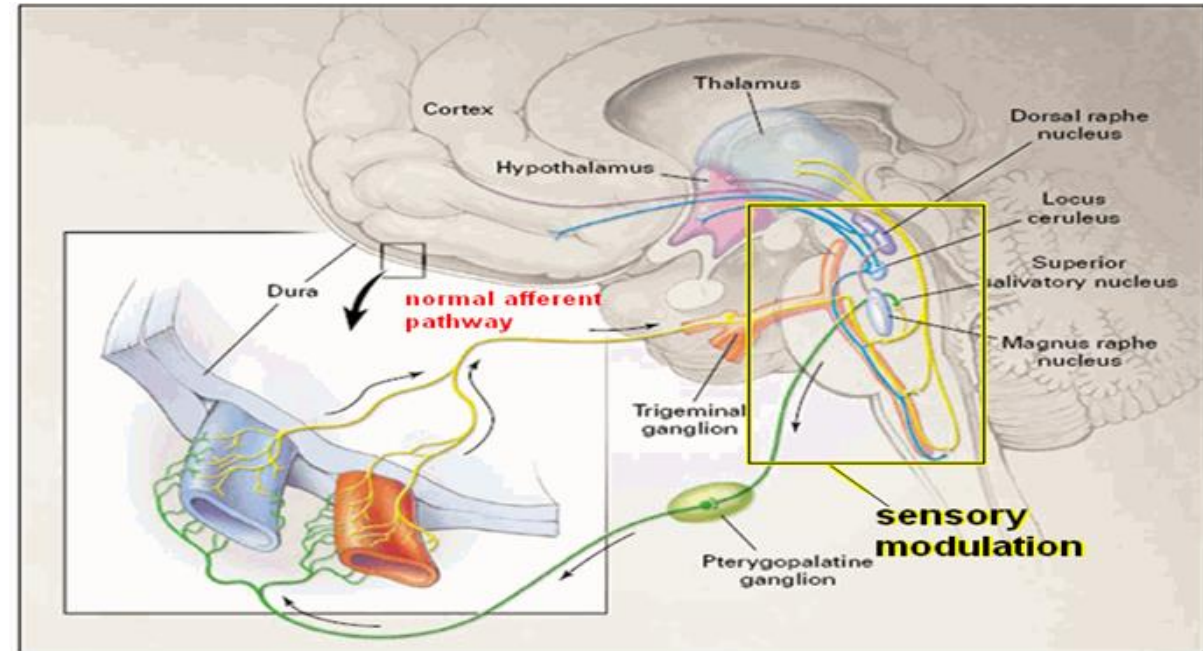
Migräne als neurogene Entzündung

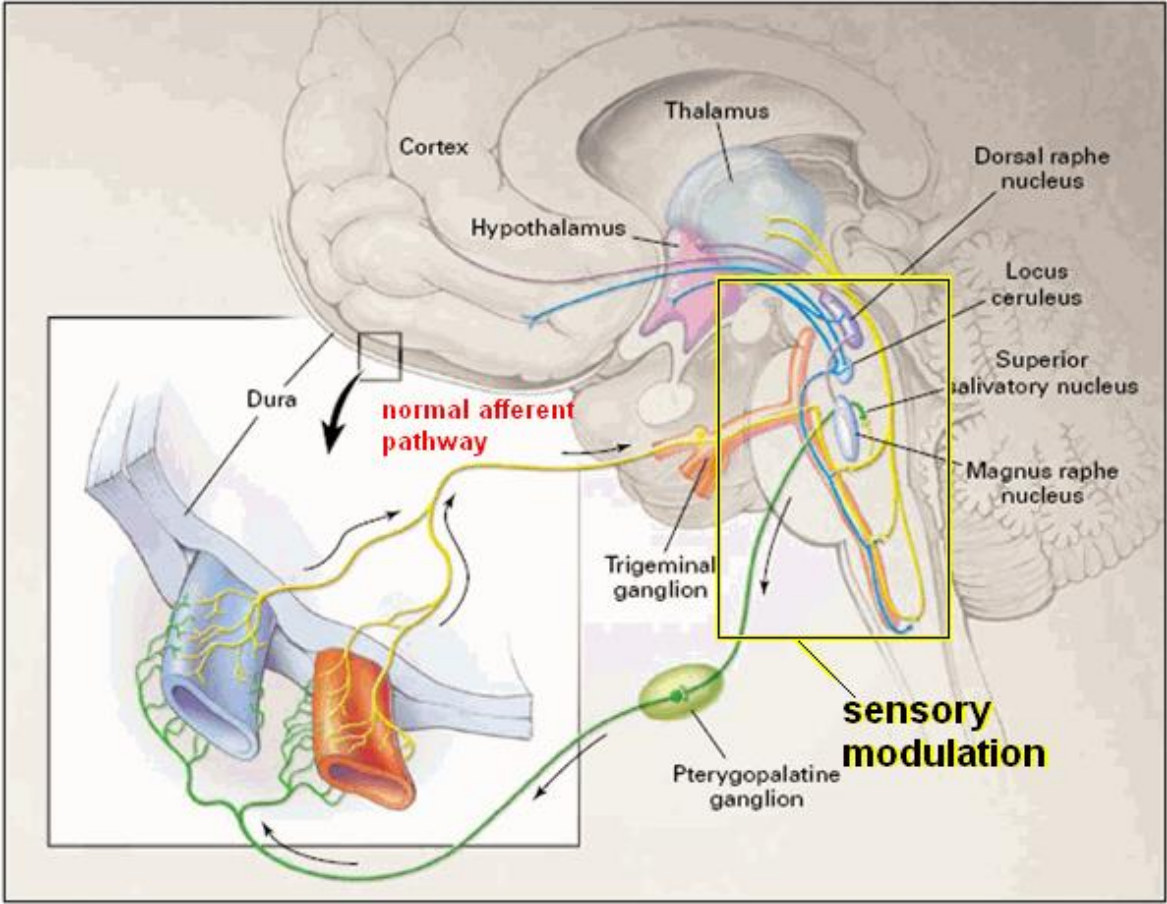


- Fasern des Trigeminalsnervs finden sich in den Wänden aller Blutgefäße im Gehirn
- Eine Migräneattacke beginnt mit einer **Überaktivität von Nervenzellen im Hirnstamm**
- Diese Aktivität erreicht die Fasern des Trigeminalsnervs, dessen Endungen in den Blutgefäßen Schmerzsignale an das Gehirn weiterleiten (**Radix sensoria der ggl. pterigopalatina**: allgemein somatoafferente Fasern des Nervus trigeminus) und dort zur Freisetzung von **Entzündungsmediatoren** führen
- Diese **Entzündungsmediatoren**, allen voran **das Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP)**, Substanz P und Neurokinin A, führen zu einer **Vasodilatation**
- Durch die Vasodilatation erfolgt eine Rekrutierung von Leukozyten und eine **Gefäßpermeabilitätserhöhung** mit **Ödembildung**
- Aktivierung von Mastzellen führt zu einer **sterilen neurogenen Entzündung**
- Eine Aktivierung von **Matrixmetalloproteasen** kann zusätzlich die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für Proteine und Peptide steigern
- **Sowohl die Vasodilatation als auch die Permeabilitätserhöhung mit Ödembildung werden als Ursachen des Migränekopfschmerzes diskutiert.**

Die Entzündung führt zu einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit

- Durch die Entzündung wird die Schmerzempfindlichkeit so weit gesteigert, dass der normale Pulsschlag als pulsierender pochender Kopfschmerz wahrgenommen wird
- Auch andere Bereiche des Gehirns werden aktiviert
 - Übelkeit/Erbrechen
 - Licht- und Lärmempfindlichkeit



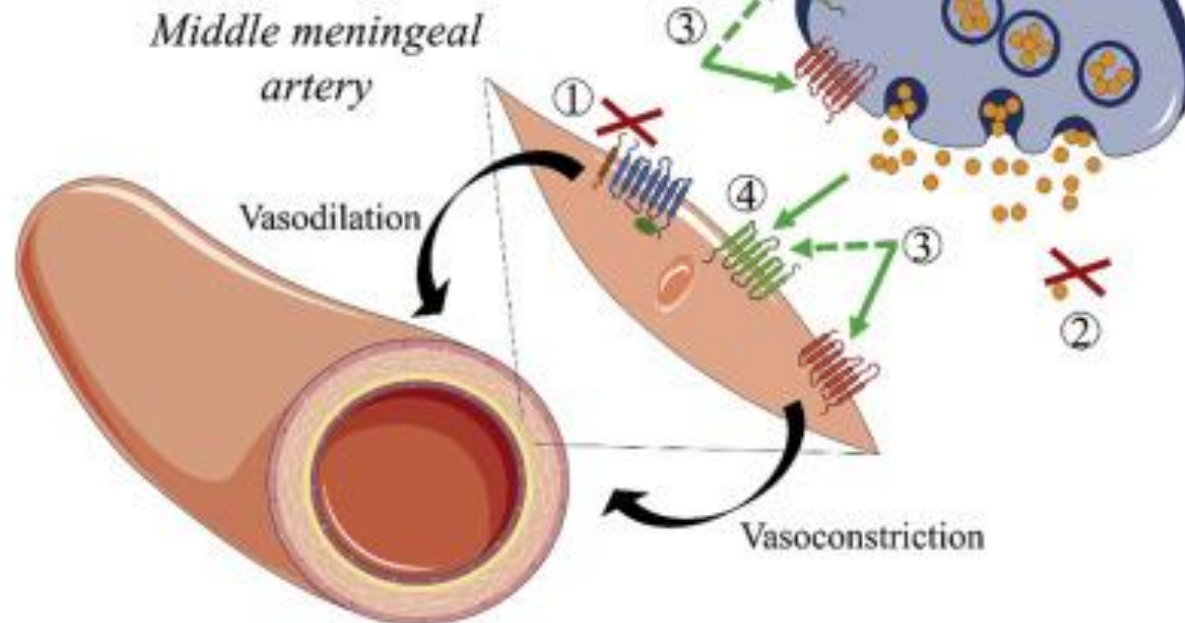


2 Behandlungsstrategien: Akuttherapie und Prophylaxe

- Entzündungshemmend
 - NSAR
 - Cortison
 - orale Serotonin-5-HT1F-Rezeptoragonisten ([Ditane-Lasmiditan](#))
 - Ohne vasokonstriktive Eigenschaften
- Gefäßverengend
 - Triptane
 - 5-HT1B- und 5-HT1D-Rezeptoren vermitteln eine selektive Vasokonstriktion der Blutgefäße im Gehirn. Die therapeutisch eingesetzten Triptane sind selektive 5-HT-1B/1D-Rezeptoragonisten
 - Die Freisetzung des Neuropeptides CGRP erfolgt aus trigeminalen C-Fasern, die Ausschüttung lässt sich durch Aktivierung von 5-HT1B- und 5-HT1D-Rezeptoren inhibieren – die Angriffspunkte der Triptane.
 - CGRP und CGRP-Rezeptor Blockade

Wie kann eine spezifische Medikation wirken?

① Blockade of CGRP receptor	
Monoclonal antibody	Erenumab
Gepants	Atogepant Rimegepant Ubrogapant



② Blockade of CGRP	
Monoclonal antibody	Eptinezumab Fremanezumab Galcanezumab

③ Stimulation of 5-HT _{1B/1D/1F} receptor	
Triptans	Almotriptan Eletriptan Frovatriptan Naratriptan Rizatriptan Sumatriptan Zolmitriptan

④ Stimulation of 5-HT _{1F} receptor	
Ditans	Lasmiditan

 CGRP receptor

 5-HT_{1B/1D} receptor

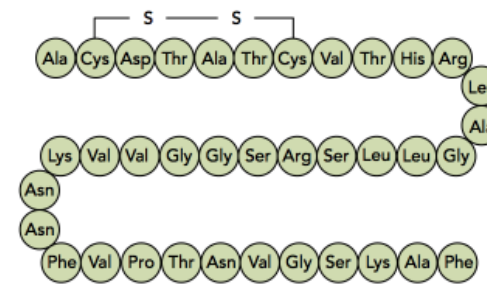
 5-HT_{1F} receptor

 CGRP

Inhibitoren im Calcitonin-Gene-Related-Peptide-Signalweg

- Hemmung der neurogenen Entzündung
- Hemmung der Vasodilatation
- Hemmung der Schmerzübertragung
- Entwicklung zweier Wirkstoffgruppen:
 - Antikörper gegen das CGRP oder gegen den CGRP-Rezeptor
 - niedermolekularen CGRP-Rezeptorantagonisten
- Einsatz in der **Akuttherapie oder/und Prophylaxe**

CGRP - Physiologie



© www.pharmawiki.ch

CGRP

- Als starker Vasodilatator spielt CGRP eine wichtige physiologische Rolle bei der Regulierung von Gefäßwiderstand und Organblutung, auch bei pathologischen Zuständen wie zerebraler oder kardialer Ischämie.
- Zahlreiche Studien an Tiermodellen wie auch mit gesunden Probanden ergaben allerdings weder für die Gepante (Akuttherapie mit „Small molecules“, die an CGRP-Rezeptoren antagonistisch wirken) noch für die CGRP-Antikörper (Ak) negative Auswirkungen auf EKG-Parameter, Herzfrequenz und systemische arterielle Blutdruckregulation.

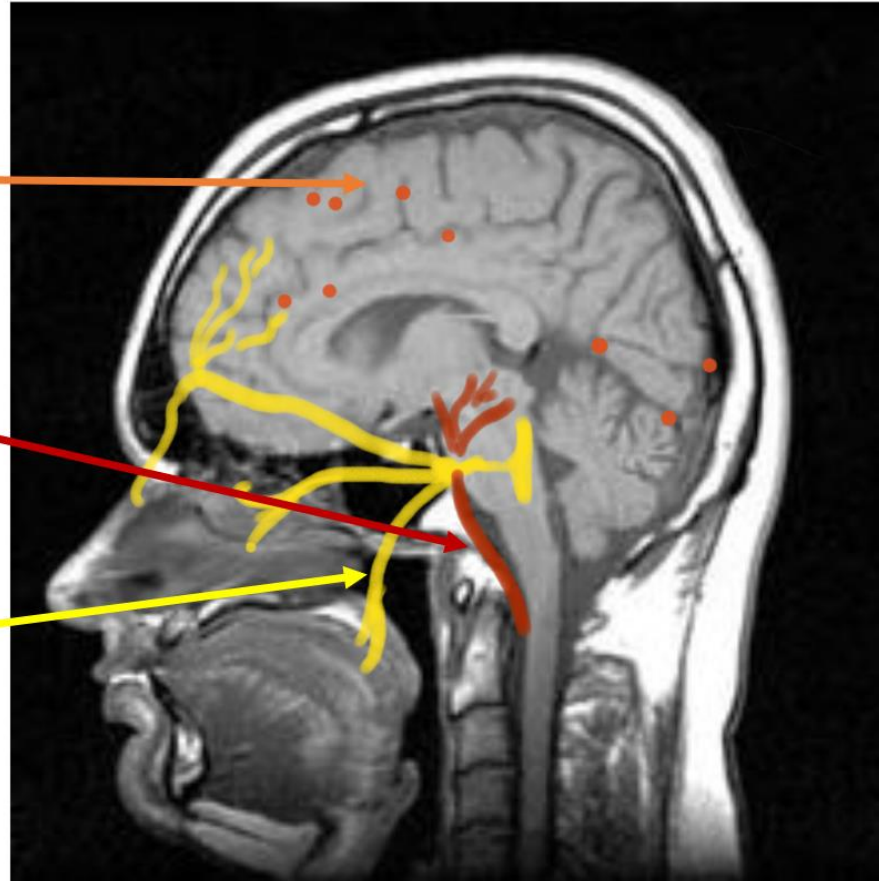
Spezifische Medikation

Zusammenfassung

**Hemmung der
neurogenen Entzündung**

**Hemmung der
Vasodilatation**

**Hemmung der
Schmerzübertragung**

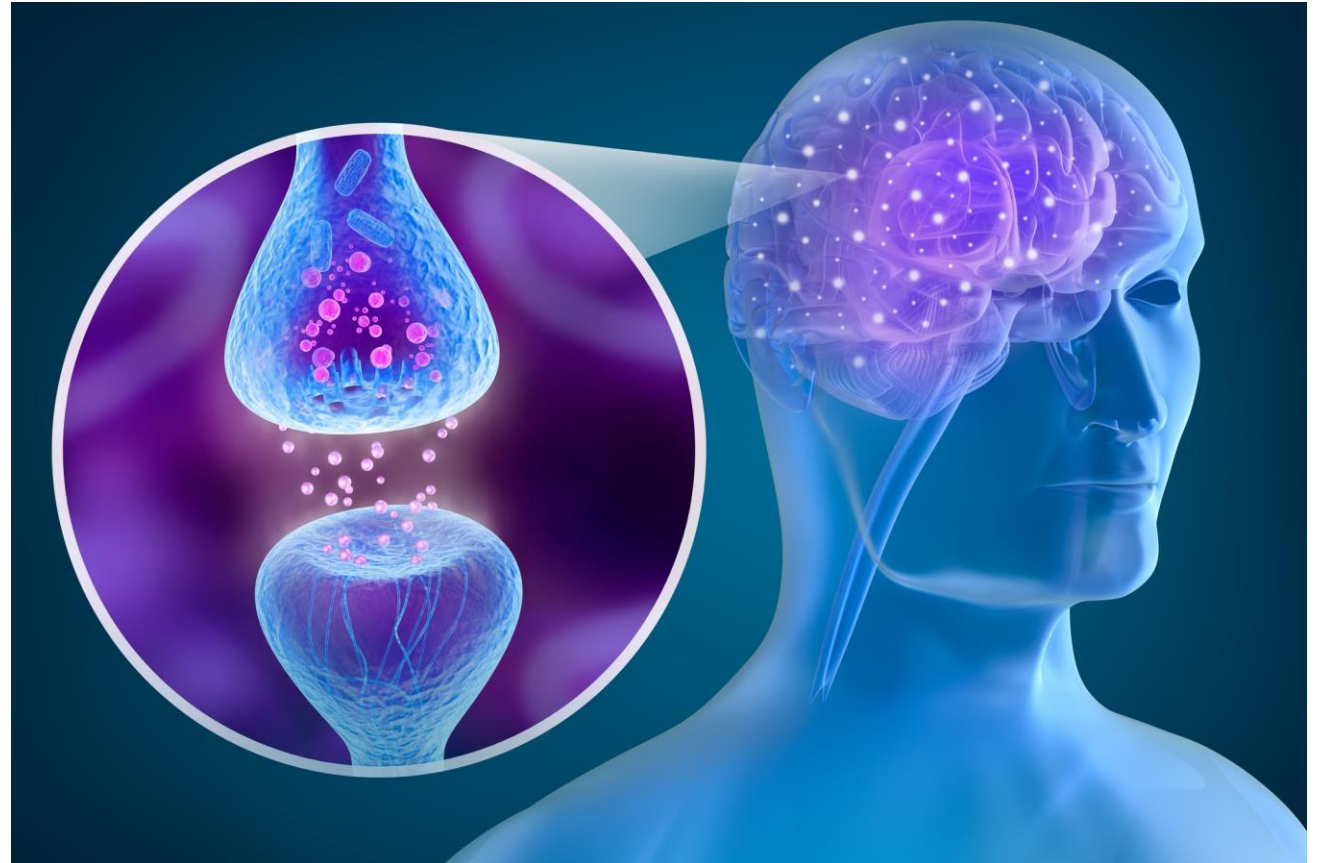


Behandlung der Migräneattacke

Aktuelle S1-Leitlinie der IHS zur Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne

- Bei mittelschweren bis schweren Migräne-Attacken sind **Triptane der Goldstandard**, wenn NSAR wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen oder Diclofenac, aber auch Metamizol und Paracetamol nicht ausreichend wirken.
- Die aktuelle S1-Leitlinie konstatiert: „Die **5-HT_{1B/1D}-Agonisten** (in alphabetischer Reihenfolge) Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken und sollten bei starken Kopfschmerzen und bei Migräneattacken, die nicht auf Analgetika oder NSAR ansprechen, eingesetzt werden.“
- **Die 5-HT_{1B/1D}-Agonisten sind laut Leitlinie bei 60 Prozent aller NSAR-non-Responder wirksam.**

Triptane wirken bei akuter Migräne am besten



Wozu also weitere Arzneimittel bei akuter Migräne?

- Die 5-HT_{1B/1D}-Agonisten (Triptane) eignen sich jedoch nicht für alle Migränepatienten.
- Kontraindikation wegen ihrer vasokonstriktorischen Wirkung über 5-HT_{1B} bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen
 - Bei KHK, nach Myokardinfarkt, TIA, cerebraler Insult oder fortgeschrittener pAVK sollen Triptane nicht eingesetzt werden.
- 30 bis 40 Prozent der Migräneattacken können nicht ausreichend behandelt werden

2 neue Substanzklassen

Ditane

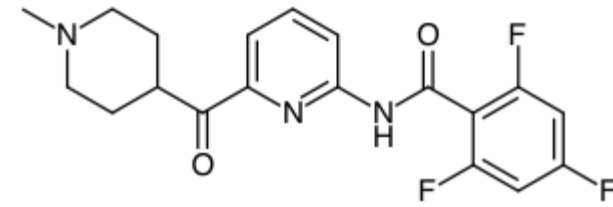
Lasmiditan

- In den USA zugelassen (FDA - 2019), in Europa (EMA) seit Mai 2022
- Keine Vasokonstriktion!
- ZNS -Nebenwirkungen

Gepante

- Akuttherapie
 - Rimegepant (USA, EU)
 - Ubrogepant (USA)
- Prophylaxe
 - Atogepant (USA)
 - Rimegepant (EU)

Ditane - Lasmiditan



Lasmiditan

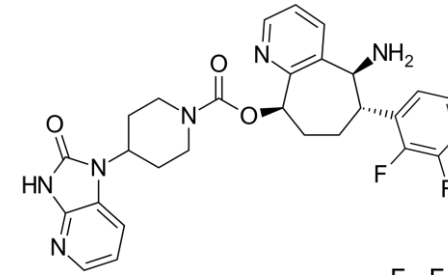
- Die Substanz wirkt – wie auch die Triptane – am **Serotoninrezeptor**, jedoch nicht an den Subtypen 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D}, sondern selektiv an 5-HT_{1F}. (Unterdrückung der neuronalen Entzündung)
- Die gefäßverengende Wirkung an den peripheren Gefäßen entfällt und Lasmiditan darf auch bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt werden.
- Lasmiditan ist oral wirksam, als häufigste unerwünschten Wirkungen wurden Schwindel, Müdigkeit, Empfindungsstörungen und eine Dämpfung beobachtet.
- Unter dem Namen **Reyvow** wurde Lasmiditan im Oktober 2019 von der FDA in den USA für die Akutbehandlung der Migräne zugelassen. In Europa (EMA) erfolgte die Zulassung im Mai 2022. Das Arzneimittel ist eine Entwicklung der Lilly-Tochter CoLucid Pharmaceuticals.

S1-Leitlinie vom 19.12.2022 der DGN

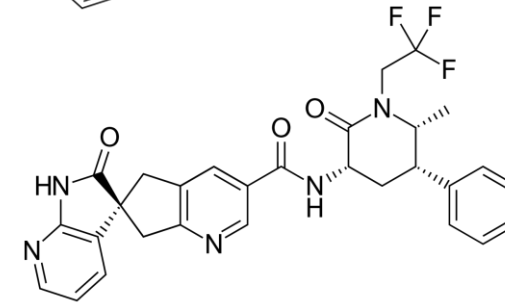
- Lasmiditan, ein Serotonin-1F-Rezeptoragonist ist in Dosierung von 50 mg, 100 mg und 200 mg zur Behandlung akuter Migräneattacken wirksamer als Placebo. Vergleichsstudien zu den Triptanen liegen bisher nicht vor.
- Lasmiditan hat keine vasokonstriktiven Eigenschaften und kann bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane verwendet werden.
- Lasmiditan kann zu zentralen Nebenwirkungen führen, unter anderem Müdigkeit und Schwindel. Bis 8 Stunden nach der Einnahme von Lasmiditan darf kein Kraftfahrzeug geführt und dürfen keine Maschinen bedient werden.

Niedermolekulare Calcitonin-Gene-Related-Peptide-Rezeptorantagonisten (**CGRP-Rezeptorantagonisten, Gepante**)

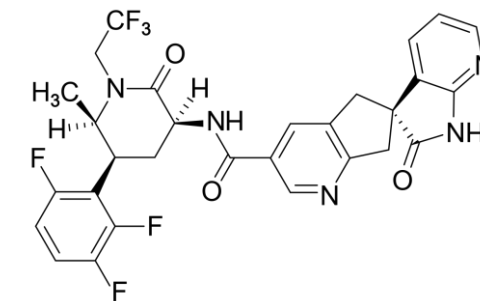
- Rimegepant



- Ubrogepant



- Atogepant



<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=57253673>

CGRP-Rezeptor-Antagonisten (Gepante)

- Niedermolekulare Calcitonin-Gene-Related-Peptide-Rezeptorantagonisten (**CGRP-Rezeptorantagonisten, Gepante**) blockieren antagonistisch die Rezeptoren für CGRP
- In randomisierten, placebokontrollierten Studien zur Behandlung akuter Migräne-Attacken wurden [Rimegepant](#), [Ubrogepant](#) und [Atogepant](#) untersucht.
- Die Wirkstoffe [Ubrogepant](#) und [Rimegepant](#) wurden für die Akuttherapie der Migräne entwickelt und sind seit 2019 bzw. 2020 in den USA zugelassen und [Rimegepant](#) seit Mai 2022 in Europa.
- [Atogepant](#) wurde 2021 in den USA zur vorbeugenden Behandlung der episodischen Migräne zugelassen.
- In der klinischen Prüfung befindet sich ferner die nasal angewendeten [Zavegepant](#) und [Vazegepant](#), die sich in Zwischenergebnissen gegenüber Placebo überlegen zeigten.
 - Vazegepant auch zur Bekämpfung des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), das manchmal bei Patienten mit COVID-19 auftritt Eine akute Lungenverletzung aktiviert die Freisetzung von CGRP, das eine Rolle bei der Entwicklung von ARDS spielt

Rimegepant Vydura®

- Nachdem die EMA im Februar 2022 die Zulassung von Rimegepant für die Migränetherapie empfohlen hat wurde es Ende April 2022 von der Europäischen Kommission dafür auch genehmigt.
- [Rimegepant](#) (Vydura®): Vermarktungsrechte bei Pfizer
- Rimegepant (Nurtec®): Seit Februar 2020 in den USA zugelassen
- Erster Vertreter einer neuen Gruppe von Migränetherapeutika – der „Gepante“.
- Es ist das erste Arzneimittel, das sowohl für die Behandlung **akuter Migräneattacken** als auch wie auch zur **Prophylaxe** zugelassen ist.
- Beide Gepante werden hauptsächlich von **CYP3A4** metabolisiert und **Interaktionen** sind sowohl mit Inhibitoren als auch mit Induktoren möglich. Die Kombination mit starken CYP3A4-Hemmern (Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin und viele andere) ist kontraindiziert.

S1-Leitlinie vom 19.12.2022 der DGN

Fazit

- Rimegepant, ein CGRP-Rezeptorantagonist, ist bei der Behandlung akuter Migräneattacken wirksamer als Placebo. Vergleichsstudien zu den Triptanen liegen bisher nicht vor.
- Rimegepant zeigt bei der Behandlung akuter Migräneattacken eine gute Verträglichkeit.
- Rimegepant ist in der Prophylaxe der episodischen Migräne wirksam.

Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2021; 397(10268): 51-60

- Rimegepant 75 mg jeden 2. Tag zeigte in dieser Phase-II/III-Studie nach 3 Monaten eine gegenüber Placebo signifikante migräneprophylaktische Wirkung. (700 Pat. In der Wirksamkeitsanalyse)
- Gute Verträglichkeit: die Zahl der Abbrecher wegen Nebenwirkungen lag bei 1% in der Placebogruppe und bei 2% in der Verumgruppe
- **Interpretation:** Taken every other day, rimegepant was effective for preventive treatment of migraine. Tolerability was similar to that of placebo, and no unexpected or serious safety issues were noted.

Ubrogепant (Ubrелvy)

- Ubrogепant wurde im Dezember 2019 von der FDA in den USA für die akute Behandlung von Migräne mit oder ohne Aura zugelassen.
- In Europa ist die Zulassung beantragt
- Im Gegensatz zu Triptanen wirkt es, ohne dass es zu einer Verengung der Blutgefäße kommt
- Alternative für Patienten mit erhöhtem Risiko durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Zusammenfassung

- Lasmiditan sowie auch die CGRP-Rezeptorantagonisten scheinen etwas weniger wirksam zu sein als Triptane.
- Aber dennoch wären sie für Patienten mit schwerer Migräne, bei denen Triptane kontraindiziert sind, eine lang ersehnte und wichtige Therapieoption

Migräneprofylaxe



Prophylaxe

- Die bisherigen Medikamente zur Prophylaxe wurden ursprünglich zur **Behandlung anderer Krankheiten** entwickelt wie
 - Depression
 - Epilepsie
 - Hypertonie
- Alle Medikamente mit einem erheblichen **Nebenwirkungspotential**
 - Psychische Alteration
 - Depression
 - Benommenheit
 - Gewichtszunahme
 - Gewichtsabnahme
 - Bradykardie
 - Parkinsonismus

Prophylaxe mit monoklonalen Antikörpern

Zulassung in Österreich Oktober 2018

- Zu der neueren Klasse der Präventivmedikamenten, gehören **Calcitonin-Gen-bezogene Peptid-Inhibitoren** (CGRP), monoklonale Antikörper, die einen Weg blockieren, der am Migräne-Prozess beteiligt ist.
- CGRP hat stark gefässerweiternde Eigenschaften und spielt bei der Schmerzauslösung sowie bei der neurogenen Entzündung eine zentrale Rolle. Bei Migränikern wurden bei einem Anfall erhöhte CGRP-Werte im Serum festgestellt und durch die intravenöse Verabreichung des Peptids lassen sich bei Migränepatienten Anfälle auslösen.
- Erenumab (**Aimovig**), Fremanezumab (**Ajovy**) und Galcanezumab (**Emgality**) sind vollhumane, rekombinante oder humanisierte monoklonale Antikörper, die CGRP blockieren, indem sie sich entweder an den CGRP-Rezeptor (Erenumab) oder an den CGRP-Ligand (Fremanezumab und Galcanezumab) binden.

- Die Injektionen werden subcutan alle ein bis drei Monate verabreicht, abhängig vom Medikament.
- Schmerzen, Juckreiz, Rötung an der Einstichstelle als mögliche Nebenwirkungen und Obstipation bei Erenumab
- Insgesamt kaum NW und bessere Toleranz als die älteren Prophylaktika
- Langfristige Effekte noch nicht bekannt
- Galcanezumab ist in den USA auch für Cluster-Kopfschmerzen zugelassen, nicht in Europa (Zulassung von der EMA abgelehnt)

Erenumab (Aimovig)

- Die Injektionslösung mit 70 mg und 140mg Erenumab ist als Fertigspritze (Pen) auf den Markt.
- Subcutane Injektion alle vier Wochen
- Steigerung auf 140mg bei schlechterem Ansprechen von 70mg oder Wirkdauer unter 4 Wochen



A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine

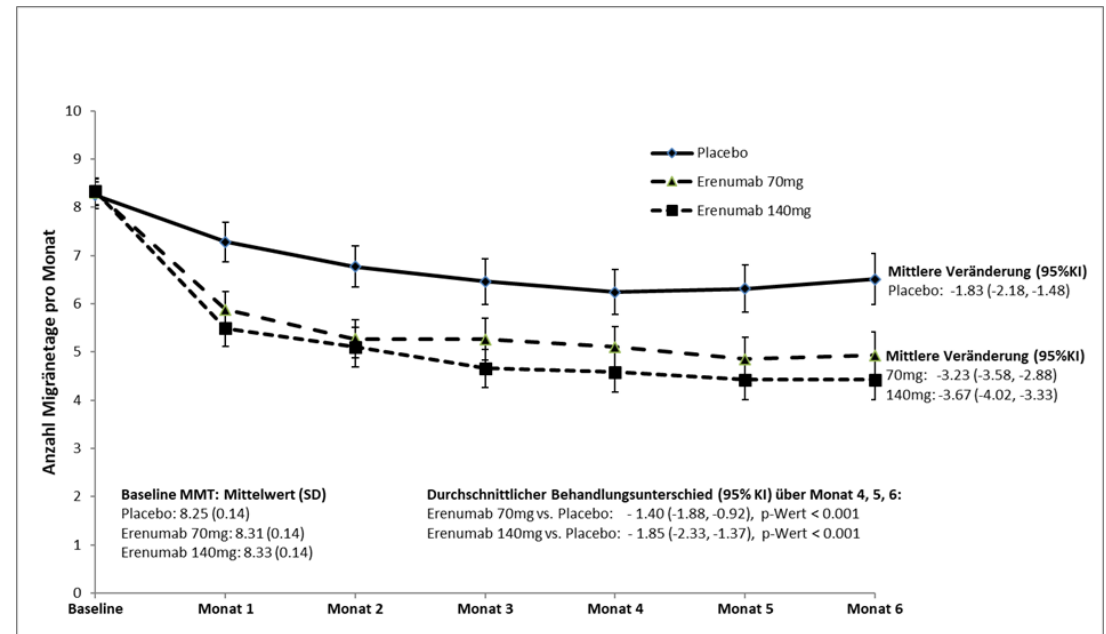
Peter J. Goadsby, M.D., et.al.

November 30, 2017

N Engl J Med 2017; 377:2123-2132

Die STRIVE-Studie hatte Erenumab als monatliche subkutane Injektion mit Placebo an 955 Patienten verglichen, die vor Studienbeginn über 8,3 Migräneattacken pro Monat geklagt hatten.

- Erenumab konnte weitere Attacken zwar nicht vollständig verhindern, ihre Zahl jedoch um 3,2 pro Monat in der 70-mg-Dosierung und um 3,7 pro Monat in der 140-mg-Dosierung senken können gegenüber einem Rückgang um 1,8 Attacken pro Monat in der Placebogruppe.

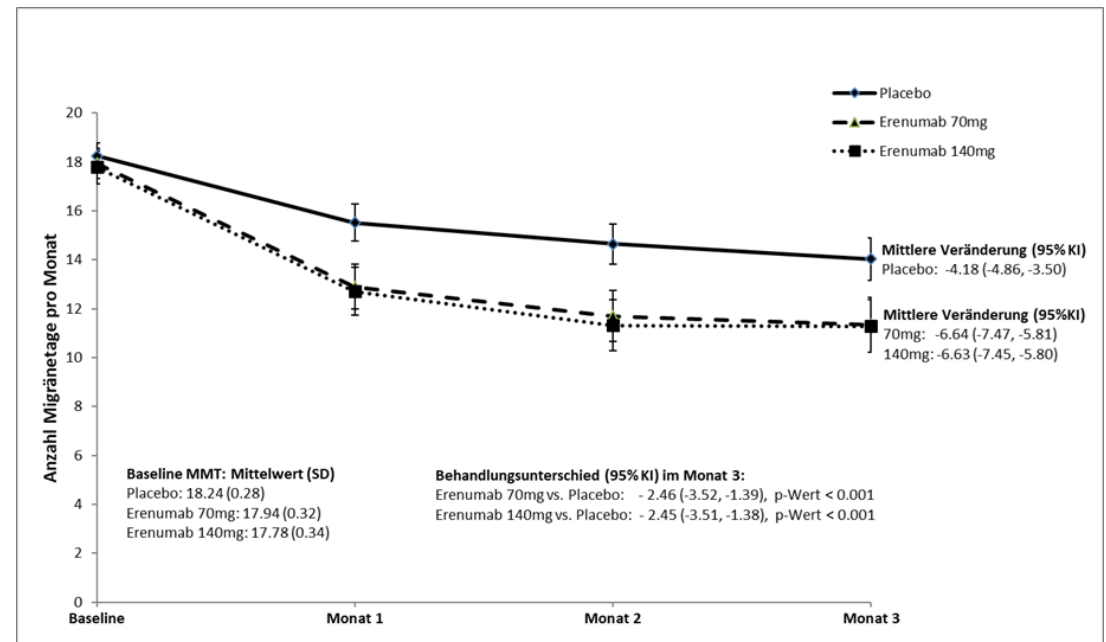


Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial

Tepper et al., Lancet Neurol 2017; 16(6):425–434

Daten zur Prophylaxe einer chronischer Migräne zeigen auch hier einen deutlich positiven Effekt (doppelblinde placebokontrollierte Phase-II-Studie mit über 660 Personen).

- Erenumab in höherer und niedrigerer Dosierung konnte die Attacken um 6,6 Tage pro Monat reduzieren.
- Bei 40 (Erenumab 70mg) und 41 Prozent (Erenumab 140mg) kam es zu einer Reduktion der monatlichen Migränetage von mindestens 50 Prozent gegenüber dem Behandlungsbeginn – in der Placebo-Gruppe waren es 23 Prozent.



Galcanezumab Emgality®

Galcanezumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der zur Migräneprophylaxe zugelassen ist, und zwar für Erwachsene, die an mindestens vier Tagen im Monat an Migräne leiden.

Month 1¹
2 injections



Subsequent Month¹
1 injection per month



Fremanezumab

Ajovy®

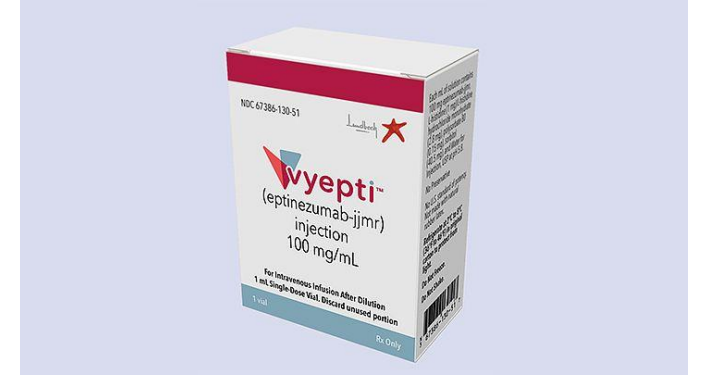
Eine Injektion (225 mg) einmal
monatlich (monatliche Dosierung)

oder

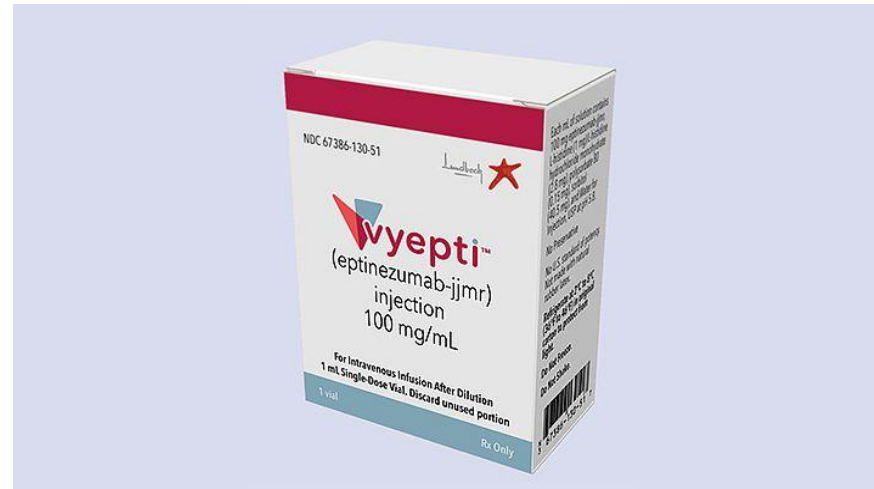
drei Injektionen (675 mg) alle
3 Monate (vierteljährliche
Dosierung)



Eptinezumab in Vyepti[®] (Lundbeck)



- Der vierte Antikörper zur Vorbeugung von Migräne hat die Zulassung in der EU geschafft:
- Nachdem die Europäische Arzneimittelagentur am 11. November 2021 die Zulassung empfohlen hatte, gab im Januar 2022 nun auch die Europäische Kommission ihr Ok.
- Künftig darf Eptinezumab zur Prophylaxe von Migräne bei Erwachsenen angewendet werden, wenn die Migränepatienten an mindestens vier Tagen pro Monat an Migräne leiden.
- Noch nicht im Handel angekommen.



- Mit Eptinezumab kommt nun zwar der vierte Migräne-Antikörper auf den Markt, allerdings der erste zur intravenösen Verabreichung.
- 30-minütige IV-Infusion alle 12 Wochen
- Ab dem 1. Tag wirksam
- **Verwendung auch bei akuter Migräneattacke**

Zusammenfassung

- Migräne ist eine komplexe Erkrankung, die durch ganz unterschiedliche pathophysiologische Wege und verschiedenste Moleküle vermittelt wird.
- Die Bedeutung von CGRP variiert dabei von Patient zu Patient.
- Allerdings scheint es eine Untergruppe von Patienten zu geben, die sehr effektiv auf die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP ansprechen. Mehr als 15 % der behandelten Patienten berichteten ein komplettes Sistieren der Migräneattacken.
- Für einige Patienten wird die Behandlung daher sehr effektive Möglichkeiten beinhalten, andere werden davon jedoch nicht ausreichend profitieren.

S1Leitlinie DGN 12/2022

- Ein direkter Vergleich der monoklonalen Antikörper untereinander ist aufgrund der aktuellen Datenlage nicht möglich.
- **Erenumab wird im Vergleich zu Topiramaten seltener aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen abgesetzt. Erenumab ist im direkten Vergleich wirksamer und besser verträglich als Topiramaten.**
- Vergleichende Studien zu anderen bisherigen Migräneprophylaktika liegen nicht vor.
- Die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper konnte auch für Patienten mit Kopfschmerzen bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (MOH) gezeigt werden.
- Alle monoklonalen Antikörper sind zugelassen zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.
- Bei der episodischen Migräne ist ein **Therapieerfolg**, definiert als eine Reduzierung der durchschnittlichen monatlichen Migränetage um 50 % oder mehr im Vergleich zur Vorbehandlung über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten. Bei der chronischen Migräne gilt als Therapieerfolg eine Reduktion der Migränetage von 30 % oder mehr. Eine Dokumentation mit einem analogen oder digitalen Kopfschmerzkalender wird empfohlen.

IND des österreichischen Heilmittelverzeichnis am Beispiel AIMOVIG

- Als Migräneprophylaxeversuch bei Erwachsenen, wenn **zuvor zumindest drei medikamentöse Migräneprophylaxeversuche** von ausreichender Dauer zu keinem klinisch relevanten Ansprechen geführt haben oder wegen therapiebegrenzender Nebenwirkungen abgebrochen wurden oder wegen Kontraindikationen nicht verwendet werden können.
- Die Migräneprophylaxe mit Erenumab ist nach drei Monaten und im weiteren Verlauf **regelmäßig zu kontrollieren** und nur bei ausreichendem Ansprechen (Reduktion der Migränetage um zumindest 50 % im Vergleich zu den drei Monaten vor Beginn der Prophylaxe mit Erenumab) fortzuführen.
- Das Nichtansprechen auf die vorherigen Migräneprophylaxeversuche ist mit einem **Kopfschmerztagebuch** zu dokumentieren, ebenso wie die drei Monate vor Beginn und die ersten drei Monate der Migräneprophylaxe mit Erenumab sowie die drei Monate vor jeder weiteren Kontrolle.
- Indikationsstellung, Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen des Ansprechens und der Indikationsstellung durch einen Facharzt/eine Fachärztin für **Neurologie** oder Neurologie und Psychiatrie oder Psychiatrie und Neurologie.
- Die Aufnahme in den EKO ist befristet und endet am 31.12.2022.

S1-Leitlinie vom 19.12.2022 der DGN

Fazit zu MK-Antikörper

- Die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor sind in der Prophylaxe der episodischen und chronischen Migräne **wirksam**. Sie haben ein sehr **gutes Verträglichkeitsprofil**.
- Es liegt eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen einem monoklonalen Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) und einem traditionellen Migräneprophylaktikum (Topiramaten) vor. Dabei war **Erenumab besser wirksam und besser verträglich als Topiramaten**.
- Patienten mit erhöhtem Risiko für vaskuläre Erkrankungen sollten aus pathophysiologischen Überlegungen noch nicht mit den monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor oder Gepanten behandelt werden.

Weiterhin gilt:

- Die Vorbeugung der Migräne muss sich auf verschiedene Strategien erstrecken.
- Eine differenzierte individuelle Therapie ist gerade bei schweren und chronischen Verläufen in jedem Einzelfall erforderlich.
- Eine Behandlung, die die Migräne durch eine „Spritze“ abstellt und die Erwartung, dass man dann leben kann wie man möchte, ist auch mit monoklonalen Antikörpern nicht zu erwarten.

S1-Leitlinie vom 19.12.2022 der DGN

- Propranolol hat in der Prophylaxe der chronischen Migräne eine vergleichbare Wirksamkeit wie Topiramamat.
- Eine prophylaktische Medikation mit Topiramamat, OnabotulinumtoxinA oder einem monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor kann auch bei bestehendem Medikamentenübergebrauch begonnen werden.
- Die externe transkutane Stimulation des N. trigeminus im supraorbitalen Bereich (Cefaly[®] zu \$ 425.00) ist zur Behandlung von akuten Migräneattacken und zur Migräneprophylaxe wirksam.
- Ausdauersport ist in der Prophylaxe der Migräne wirksam.



Akutbehandlung mit Gepanten unter laufender Prophylaxe mit Monoklonalen AK

Mullin K, Kudrow D, Croop R, et al. Potential for treatment benefit of small molecule CGRP receptor antagonist plus monoclonal antibody in migraine therapy. *Neurology* 2020; 94(20): e2121-e2125

- Interessant ist die Frage, ob Gepante bei mit CGRP-Antikörpern behandelten Patienten nutzen.
- Gepante sind ca. 280x kleiner als die Antikörper und können daher Targets erreichen, die für die Antikörper nicht erreichbar sind und es wird sogar eine intrazelluläre Wirkung an internalisierten Rezeptoren diskutiert.
- Zusammenfassend sind dies erste, sehr vorläufige Daten zu einer spannenden Fragestellung. Interessant wäre auch, ob die Response auf Gepante mit der Response auf CGRP-(Rezeptor)-Antikörper korreliert.

Notfalltherapie S1 Leitlinie DGN

- Patienten, die einen Arzt zur Behandlung ihrer Migräneattacken rufen oder eine Notfallambulanz aufsuchen, haben zuvor meist orale Medikamente ohne Erfolg eingesetzt. Daher liegen für die Notfallbehandlung in erster Linie Studien zu parenteral applizierten Substanzen vor.
- Eingesetzt werden können: ASS i. v., Triptane s. c., Metoclopramid i. v. (sowie andere Dopaminantagonisten), Metamizol i. v. und beim Status migraenosus Steroide oral oder i. v.



Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse Headache = MOH)

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Entwicklungsstufe: S1

Online seit: 05. April 2022

- Die Klassifikation der Kopfschmerzen durch die International Headache Society (IHS) **spezifiziert die Medikamente**, die einen Kopfschmerz durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse Headache, MOH) hervorrufen können.
- Die weltweite **Prävalenz des MOH** liegt zwischen 0,7 % und 1 %. Die gesellschaftlichen Kosten bei der Behandlung des MOH liegen dreimal höher als die bei der Behandlung der episodischen Migräne.
- **Die wichtigsten Risikofaktoren für einen MOH sind:** vorbestehende primäre Kopfschmerzen, z. B. Migräne oder Kopfschmerz vom Spannungstyp, weibliches Geschlecht, > 10 Kopfschmerztage pro Monat, niedriger sozialer Status, andere chronische Schmerzerkrankungen, Stress, körperliche Inaktivität, Übergewicht, Rauchen, abhängiges Verhalten und andere psychiatrische Erkrankungen wie Depression oder Angsterkrankung.

- Die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor sind wie Topiramaten und OnabotulinumtoxinA in der Prophylaxe der chronischen Migräne wirksam. Dies gilt auch für Patienten mit Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln.
- Nicht medikamentöse Maßnahmen ergänzen die medikamentöse Prophylaxe bei MOH.
- Die größte Gefahr eines Rückfalls besteht im ersten Jahr nach einer Medikamentenpause oder einem Medikamentenentzug.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Patienten mit Übergebrauch von Medikamenten (Medication Overuse = MO) oder mit Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Medikamenten (Medication Overuse Headache = MOH) sollten über die Beziehung zwischen häufiger Einnahme von symptomatischer Kopfschmerzmedikation und Chronifizierung der Kopfschmerzen **aufgeklärt** werden, mit dem Ziel, die Einnahme von Akutmedikation zu reduzieren und zu limitieren.
- In einem zweiten Schritt sollte bei Patienten mit **Migräne** und Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (MOH) eine **Prophylaxe** initiiert werden. Topiramate, OnabotulinumtoxinA und die monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor können auch während eines bestehenden Medikamentenübergebrauchs wirksam sein.
- Bei Patienten mit Kopfschmerz vom **Spannungstyp** erfolgt die medikamentöse Prophylaxe mit Amitriptylin. Die medikamentöse Prophylaxe soll durch nicht medikamentöse Maßnahmen ergänzt werden.

- Bei Patienten, bei denen Edukation und medikamentöse Prophylaxe nicht ausreichend sind, erfolgt alternativ eine **Medikamentenpause**, wobei diese je nach Konstellation ambulant, tagesklinisch oder stationär durchgeführt werden sollte.
- Bei Patienten mit Kopfschmerz durch Übergebrauch von Opioiden sollte eine stationäre Entzugsbehandlung durchgeführt werden.
- Die Erfolgsrate der gestuften Therapie beträgt etwa 50–70 % nach 6 bis 12 Monaten. Vor allem bei Patienten mit Opioid-Übergebrauch besteht eine hohe Rückfallrate.
- Zur **Behandlung von Entzugssymptomen** oder Kopfschmerzen während der Medikamentenpause werden trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika (Antiemetika) und die Gabe von Steroiden empfohlen.
- **Konsequente Patientenedukation und weitere engmaschige Betreuung** reduzieren das Risiko eines Rückfalls.

