

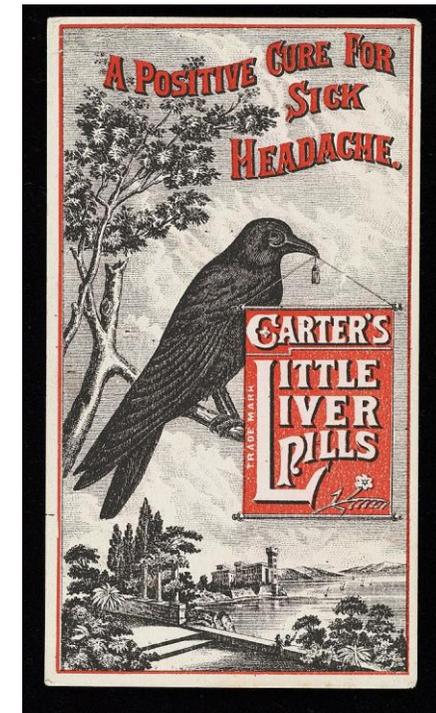
## Médicaments traditionnels pour tête



# Gibt es was neues zur Migränetherapie?

Dr. Walter Amberger

FA für Neurologie

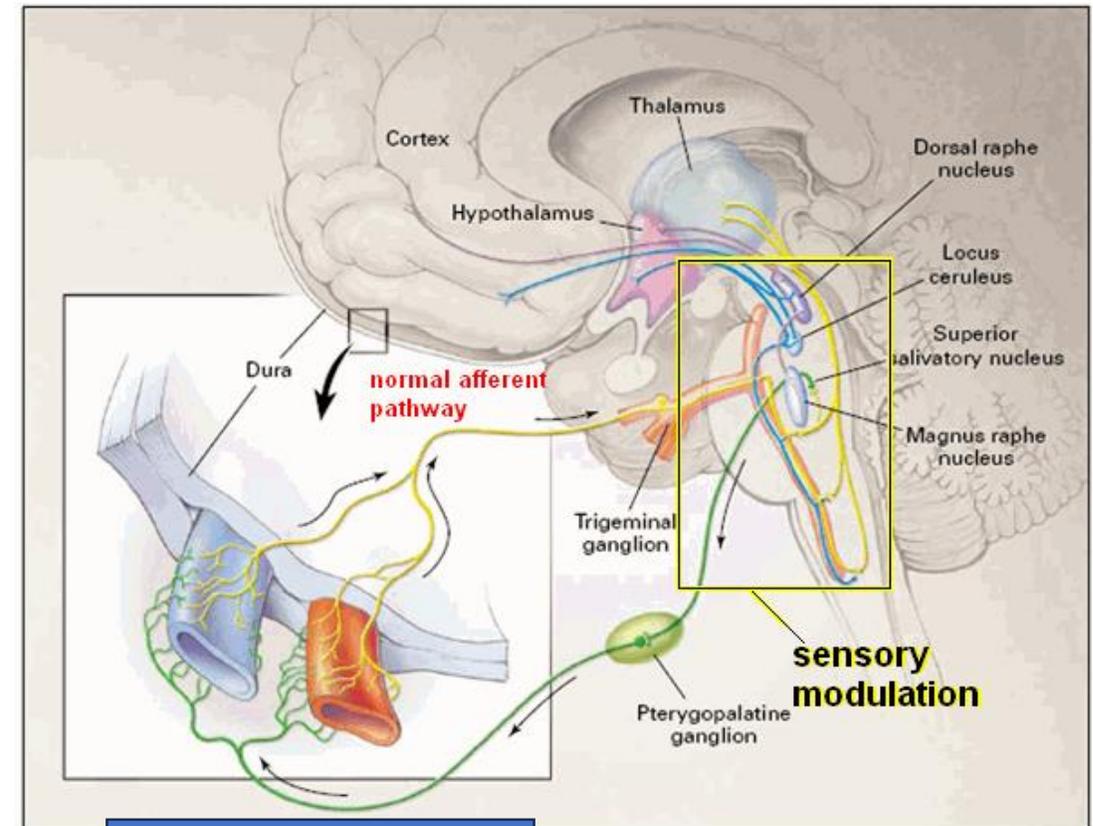


# Spezifische Migränetherapie

- Die Behandlungsmöglichkeiten für Migräne haben sich in den letzten Jahren erheblich erweitert, wobei mehrere neue Klassen gezielter, **migränespezifischer Medikamente** entwickelt wurden und teilweise bereits am Markt angekommen sind.
- Die neuen Medikamente wurden entwickelt, um auf pathophysiologische Mechanismen zu zielen, die am Migräneprozess beteiligt sind
- Ziel ist eine bessere Wirkung bei weniger Nebenwirkungen

# Migräne als neurogene Entzündung 1

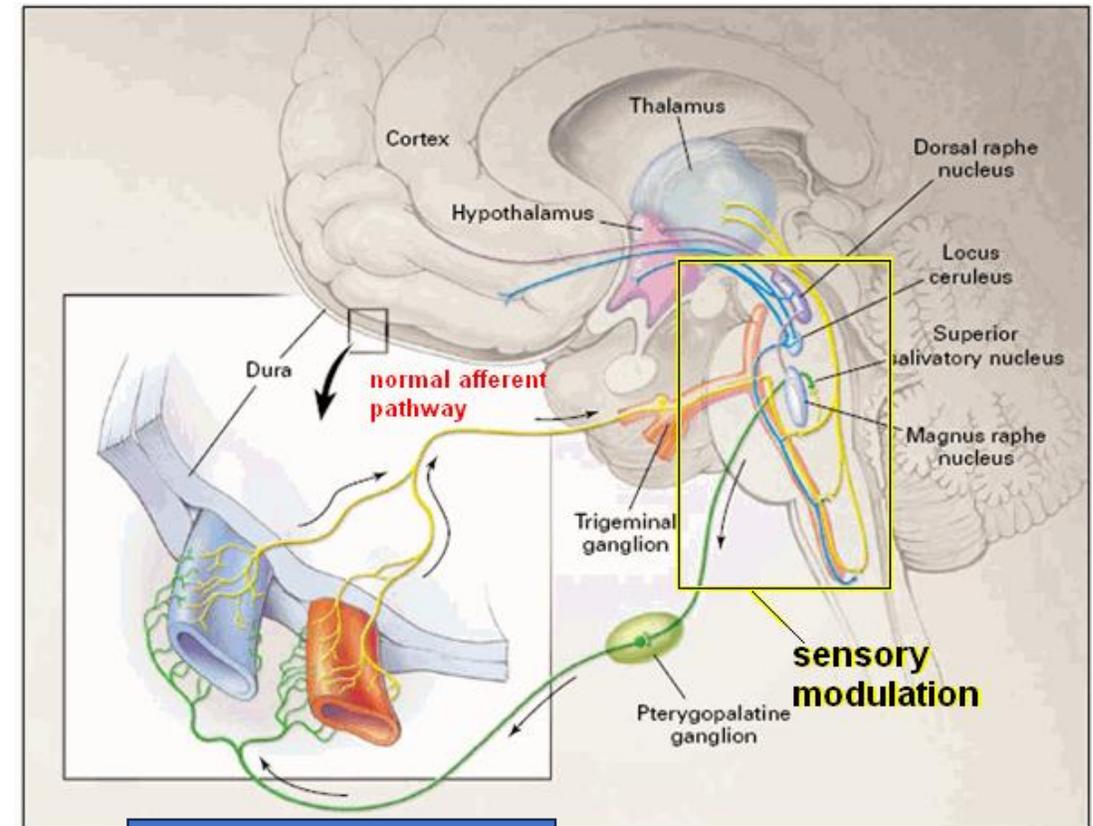
- Fasern des Trigeminnervs finden sich in den Wänden aller Blutgefäße im Gehirn
- Eine Migräneattacke beginnt mit einer **Überaktivität von Nervenzellen im Hirnstamm**
- Diese Aktivität erreicht die Fasern des Trigeminnervs, dessen Endungen in den Blutgefäßen Schmerzsignale an das Gehirn weiterleiten (**Radix sensoria der ggl. pterygopalatina**: allgemein somatoafferente Fasern des Nervus trigeminus) und dort zur **Vasodilatation** führen
- Es kommt Freisetzung von **Entzündungsmediatoren**, allen voran **das Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP)**, **Substanz P** und **Neurokinin A** welche zur Vasodilatation führen



Trigeminovaskuläre  
Aktivierung

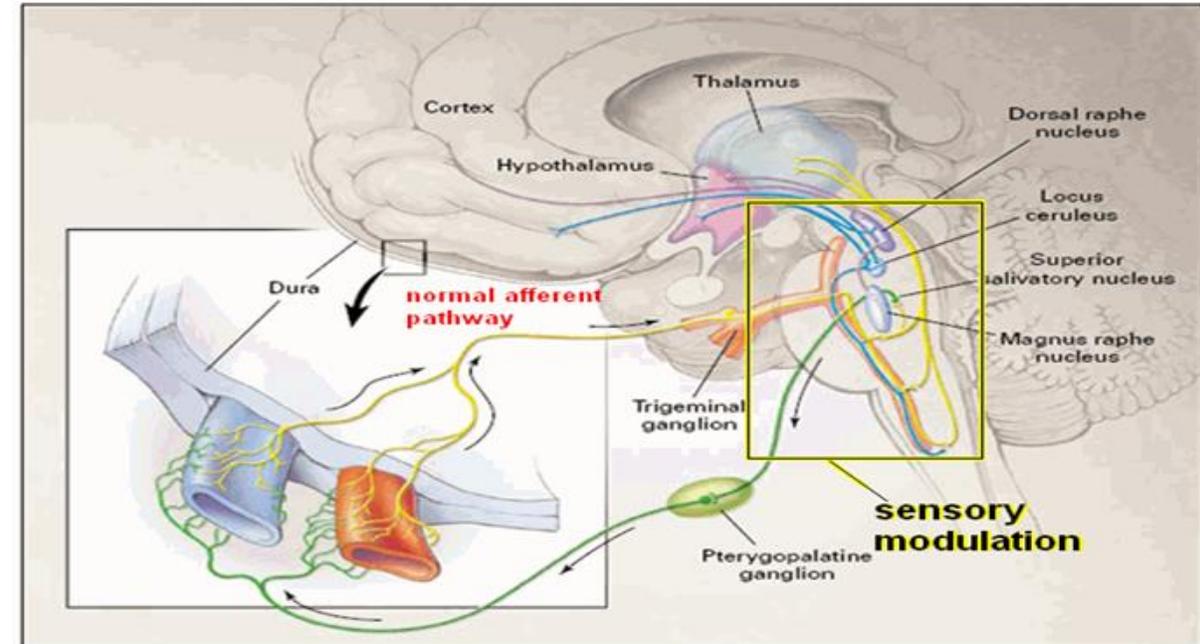
# Migräne als neurogene Entzündung 2

- Aktivierung von Mastzellen führt zu einer **sterilen neurogenen Entzündung**
- Durch die Vasodilatation erfolgt eine Rekrutierung von Leukozyten und eine Gefäßpermeabilitätserhöhung mit Ödembildung
- Eine Aktivierung von **Matrixmetalloproteasen** kann zusätzlich die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für Proteine und Peptide steigern (MMP-9 Spiegel erhöht)
- 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 durch die Schmerzen aktiviert
  - Übelkeit/Erbrechen
  - Licht- und Lärmempfindlichkeit

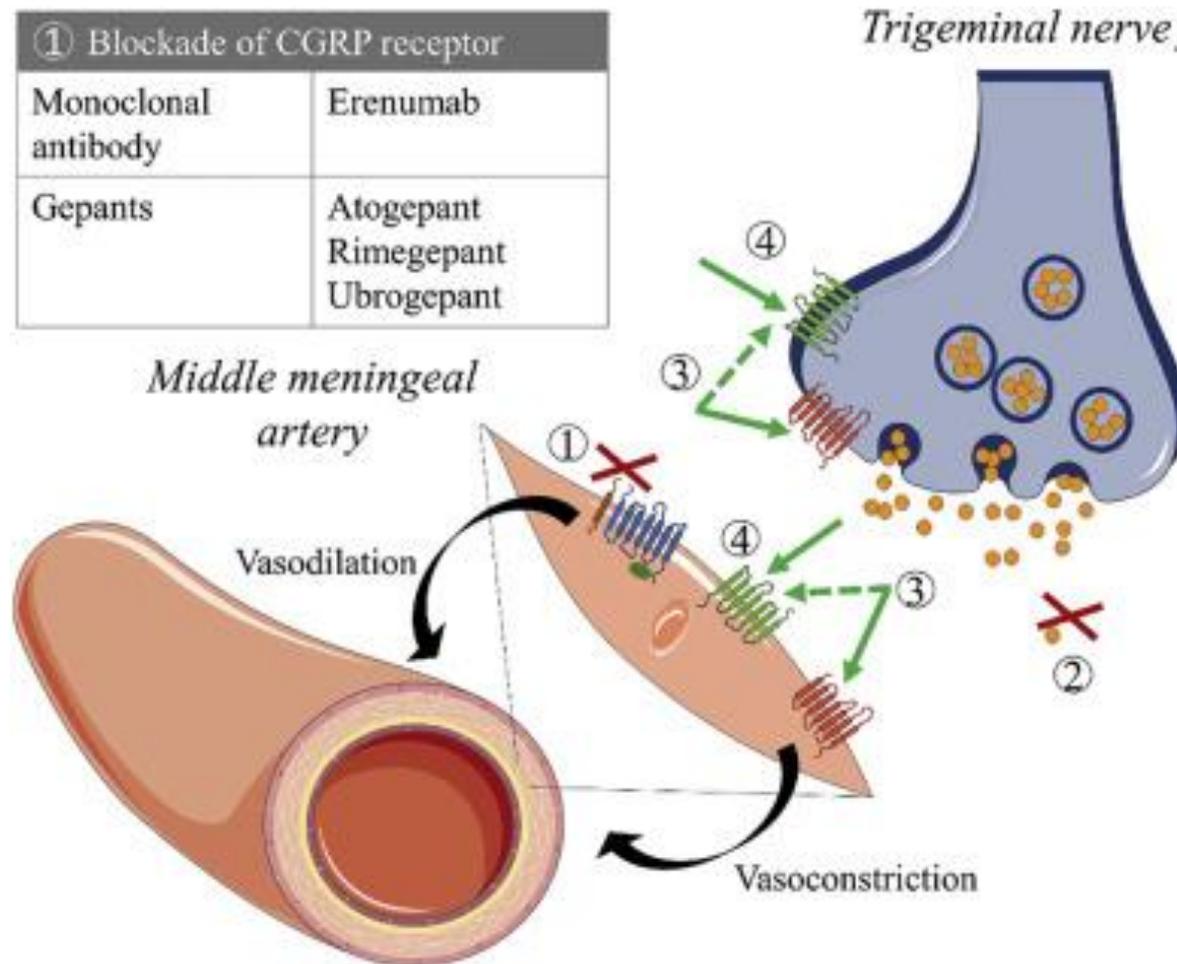


# 2 Behandlungsstrategien: Akuttherapie und Prophylaxe

- 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 <sub>1B/1D/1F</sub> receptor	
Triptans	Almotriptan Eletriptan Frovatriptan Naratriptan Rizatriptan Sumatriptan Zolmitriptan

④ Stimulation of 5-HT <sub>1F</sub> receptor	
Ditans	Lasmiditan

 CGRP receptor

 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor

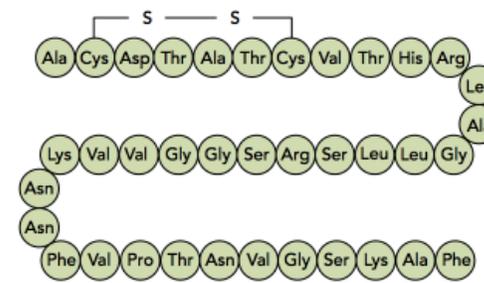
 5-HT<sub>1F</sub> receptor

 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



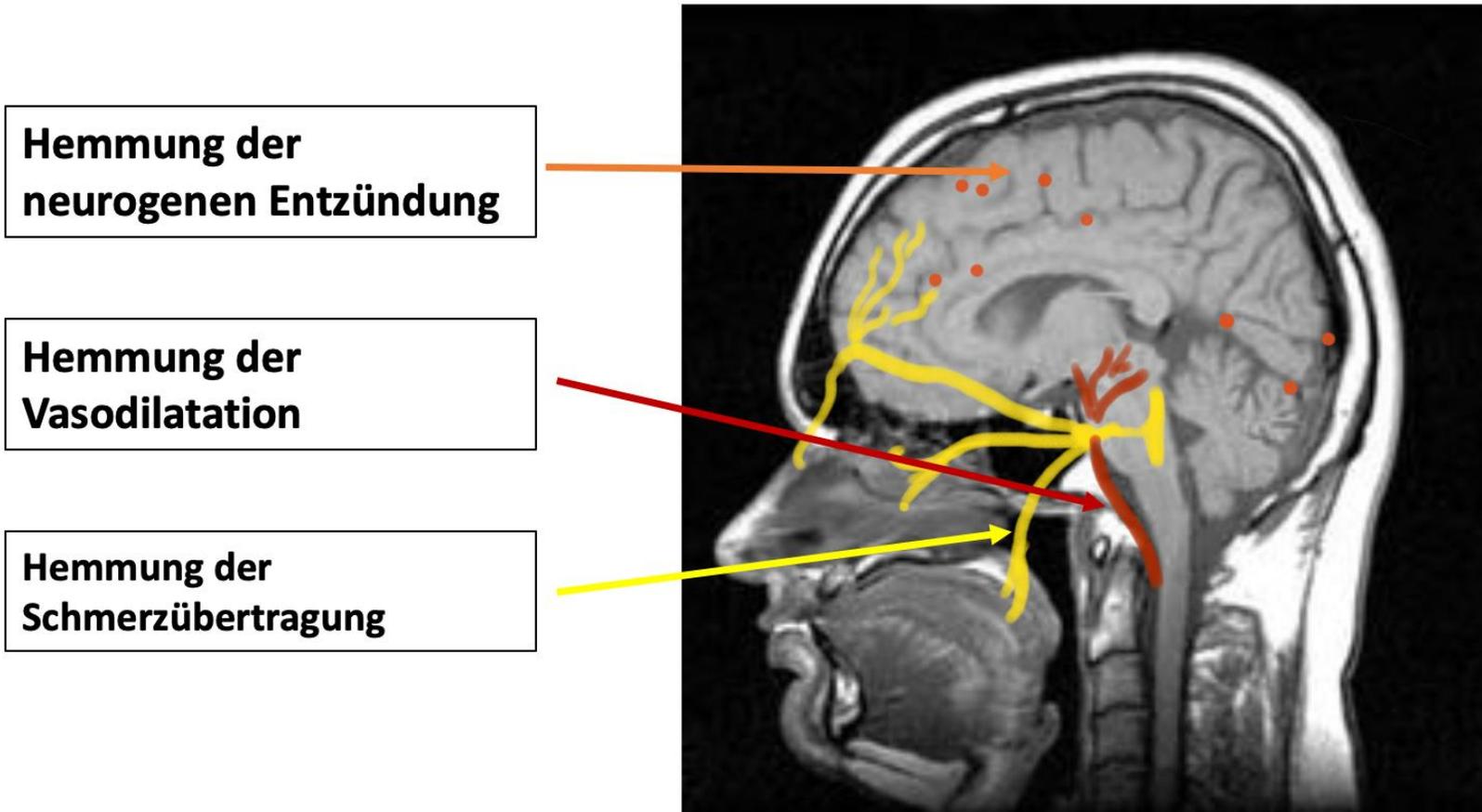
© www.pharmawiki.ch

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.
- **CGRP-AK zeigen keine negative Auswirkungen auf EKG-Parameter, Herzfrequenz und systemische arterielle Blutdruckregulation.**
  - Die zeigten zahlreiche Studien an Tiermodellen wie auch mit gesunden Probanden weder die Gepante (Akuttherapie mit „Small molecules“, die an CGRP-Rezeptoren antagonistisch wirken) noch die CGRP-Antikörper (Ak).

# Spezifische Medikation

## Zusammenfassung

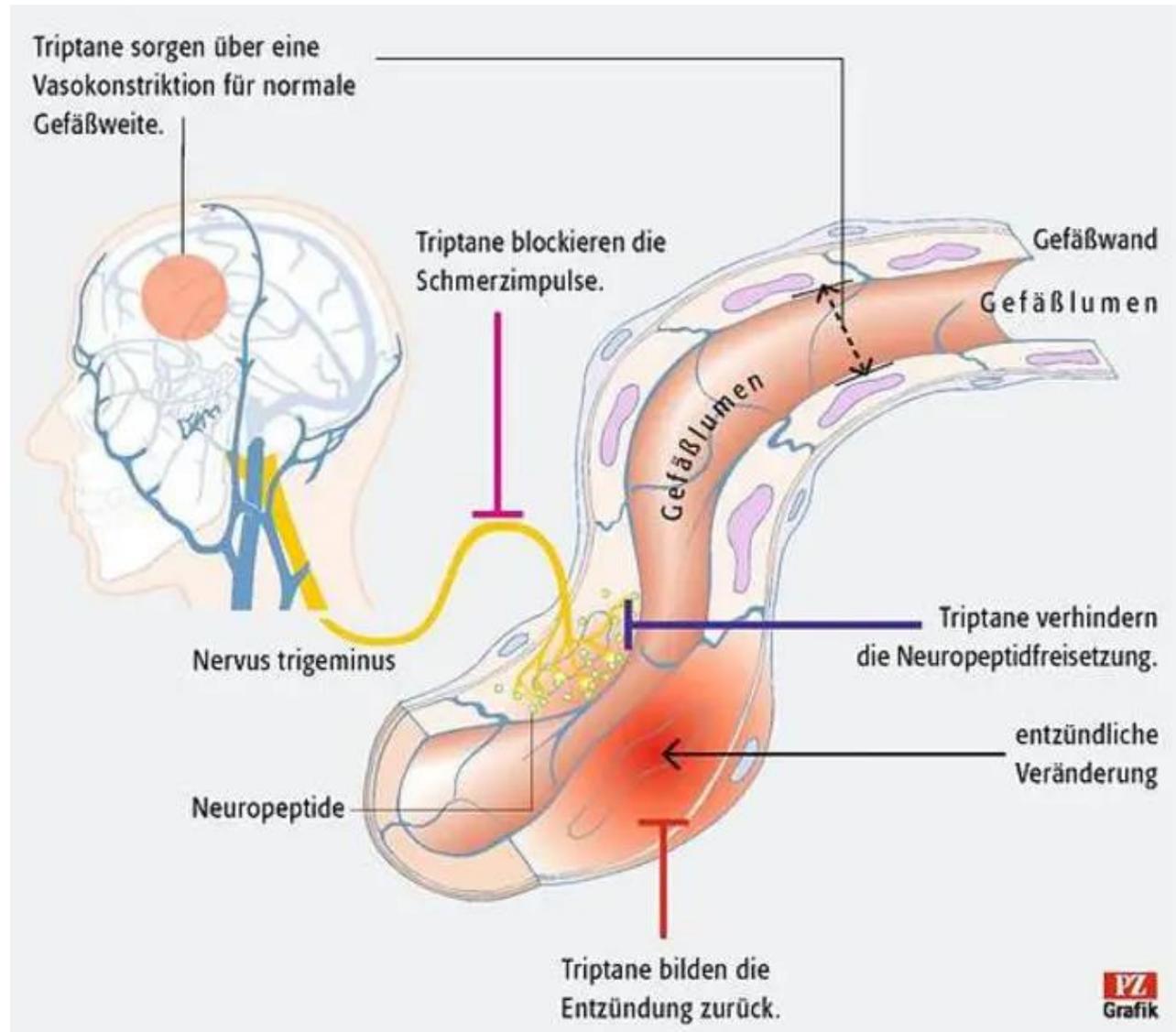


# Behandlung der Migräneattacke

# 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<sub>1B/1D</sub>-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<sub>1B/1D</sub>-Agonisten sind laut Leitlinie bei 60 Prozent aller NSAR-non-Responder wirksam.**

Triptane wirken bei akuter Migräne am besten



Pharmazeutische Zeitung 2011

# Wozu also weitere Arzneimittel bei akuter Migräne?

- Die 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten (Triptane) eignen sich jedoch nicht für alle Migränepatienten.
- Kontraindikation wegen ihrer vasokonstriktorischen Wirkung über 5-HT<sub>1B</sub> 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

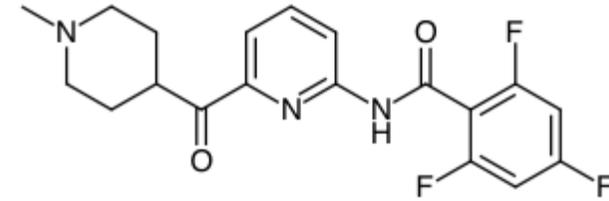
### Lasmiditan

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

## Gepante

- Akuttherapie
  - Rimegepant (USA, EU)
  - Ubrogepant (USA)
  - Zavegepant (USA: ZAVZPRET™)
- Prophylaxe
  - Atogepant (USA, EU)
  - Rimegepant (USA, EU)

# Ditane - Lasmiditan

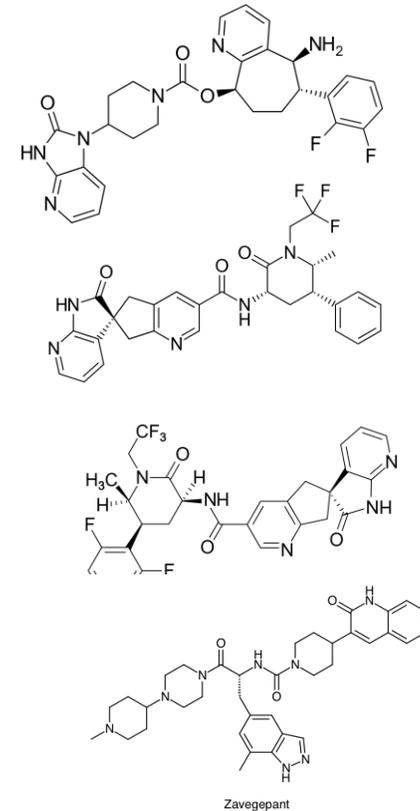


Lasmiditan

- Die Substanz wirkt – wie auch die Triptane – am Serotoninrezeptor, jedoch nicht an den Subtypen 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub>, sondern selektiv an 5-HT<sub>1F</sub>. (Unterdrückung der neuronalen Entzündung)
- Die gefäßverengende Wirkung an den peripheren Gefäßen entfällt und Lasmiditan darf auch bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt werden.
- Unter dem Namen **Reyvow**<sup>®</sup> (50 und 100mg) wurde Lasmiditan im Oktober 2019 von der FDA in den USA und 2022 in der EU für die **Akutbehandlung der Migräne** zugelassen. Das Arzneimittel ist eine Entwicklung der Lilly-Tochter CoLucid Pharmaceuticals.
- Lasmiditan ist oral wirksam, als häufigste unerwünschten Wirkungen wurden Schwindel, Müdigkeit, Empfindungsstörungen und eine Dämpfung beobachtet.
- Patienten sollten nach Einnahme von Reyvow mindestens acht Stunden lang keine Maschinen bedienen oder Fahrzeuge lenken, selbst wenn sie sich aufgrund der Migräne dazu in der Lage fühlen würden.

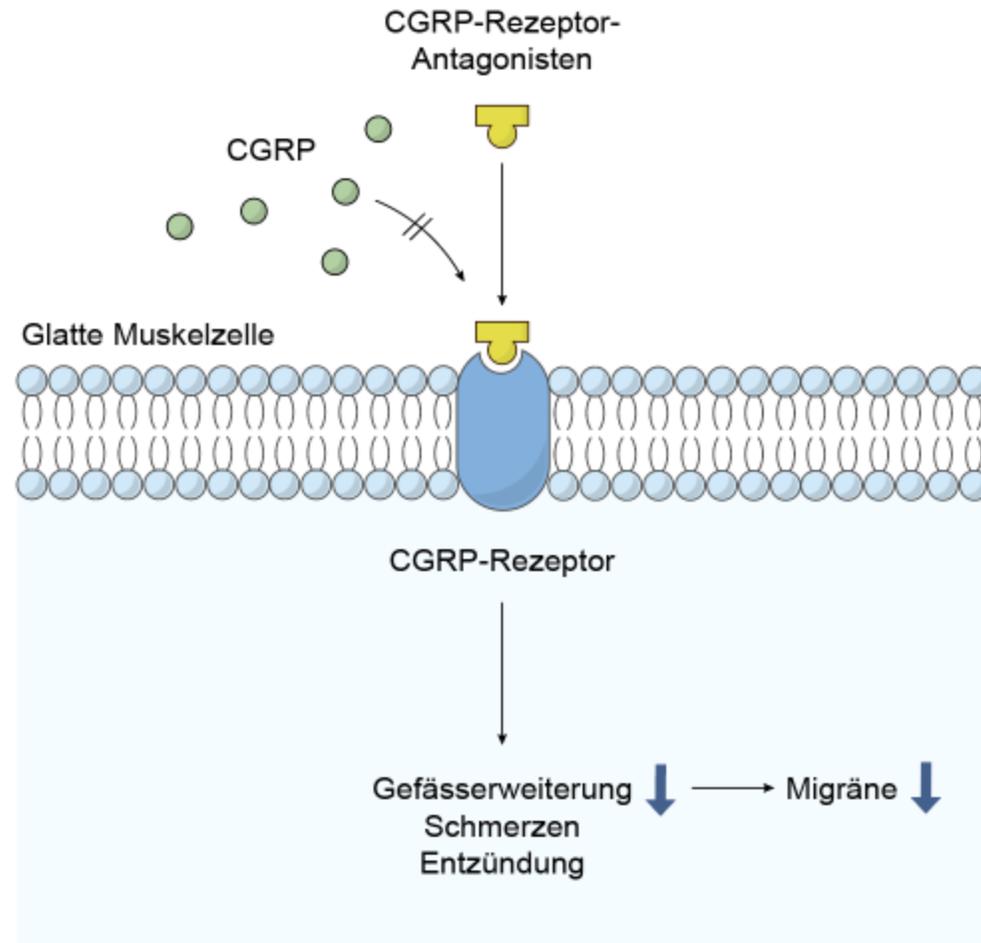
# Niedermolekulare Calcitonin-Gene-Related-Peptide-Rezeptorantagonisten (**CGRP-Rezeptorantagonisten, Gepante**)

- Rimegepant
- Ubrogepant
- Atogepant
- Zavegepant



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

- Niedermolekulare Calcitonin-Gene-Related-Peptide-Rezeptorantagonisten (**CGRP-Rezeptorantagonisten, Gepante**) blockieren antagonistisch die Rezeptoren für CGRP



# CGRP-Rezeptor-Antagonisten (Gepante)

- [Rimegepant](#), [Ubrogapant](#), [Atogepant](#), [Zavegepant](#)
- Die Wirkstoffe [Ubrogapant](#) und [Rimegepant](#) wurden für die Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne entwickelt und sind seit 2019 bzw. 2020 in den USA zugelassen.
- [Rimegepant](#) (Vydura®) steht seit Mai 2022 in Europa zur Verfügung
  - zur Akutbehandlung von Migräne einmal täglich und zur Vorbeugung von Migräne einmal jeden zweiten Tag
  - Die häufigste Nebenwirkung von Vydura
    - Übelkeit (die bis zu 1 von 10 Personen betreffen kann)
    - allergische Reaktion (Dyspnoe und generalisierte Exantheme) können bis zu 1 von 100 Personen betreffen.

# CGRP-Rezeptor-Antagonisten (Gepante)

- [Atogepant](#) (Aquita®) wurde 2021 in den USA und im August 2023 in Europa zur Prophylaxe der episodischen Migräne zugelassen. Daten zur chronischen Migräne wurden eingereicht.
  - 55,6 Prozent unter 10 mg Atogepant, 58,7 Prozent bei 30 mg Atogepant und 60,8 Prozent unter 60 mg Atogepant – während diesen Effekt unter Placebo nur 29 Prozent lag
  - Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Verstopfung (Atogepant: etwa 7 Prozent; Placebo: 0,5 Prozent) und Übelkeit (Atogepant: etwa 5 Prozent; Placebo: 1,8 Prozent).
- [Zavegepant](#) nasal ist seit März 2023 in den USA zur Akuttherapie zugelassen (Wirkeintritt 15 Minuten)
- Die Kombination der Gepante mit starken CYP3A4-Hemmern ist kontraindiziert

## Pfizers Zavegepant (ZAVZPRET™) Migräne-Nasenspray erhält FDA-Zulassung

- Zavegepant ist ein hochaffiner, selektiver und strukturell einzigartiger, niedermolekularer CGRP-Rezeptor-Antagonist der dritten Generation und der einzige CGRP-Rezeptor-Antagonist in der klinischen Entwicklung, der sowohl intranasal als auch oral verabreicht wird
- **Nebenwirkungen:** Die häufigsten Nebenwirkungen (die bei  $\geq 2$  % der mit ZAVZPRET behandelten Patienten und häufiger als bei Placebo auftraten) für ZAVZPRET im Vergleich zu Placebo waren Geschmacksstörungen wie Dysgeusie und Ageusie (18 % vs. 4 %), Übelkeit (4 % vs. 1 %), Nasenbeschwerden (3 % vs. 1 %) und Erbrechen (2 % vs. 1 %).

# 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
- Im Gegensatz zu Triptanen wirken sie ohne dass es zu einer Verengung der Blutgefäße kommt
- Alternative für Patienten mit erhöhtem Risiko durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen

# 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**), Galcanezumab (**Emgality**) und Eptinezumab (**Vyepti**) 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, Eptinezumab und Galcanezumab) binden.

- Die Injektionen werden subcutan oder i.v. 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

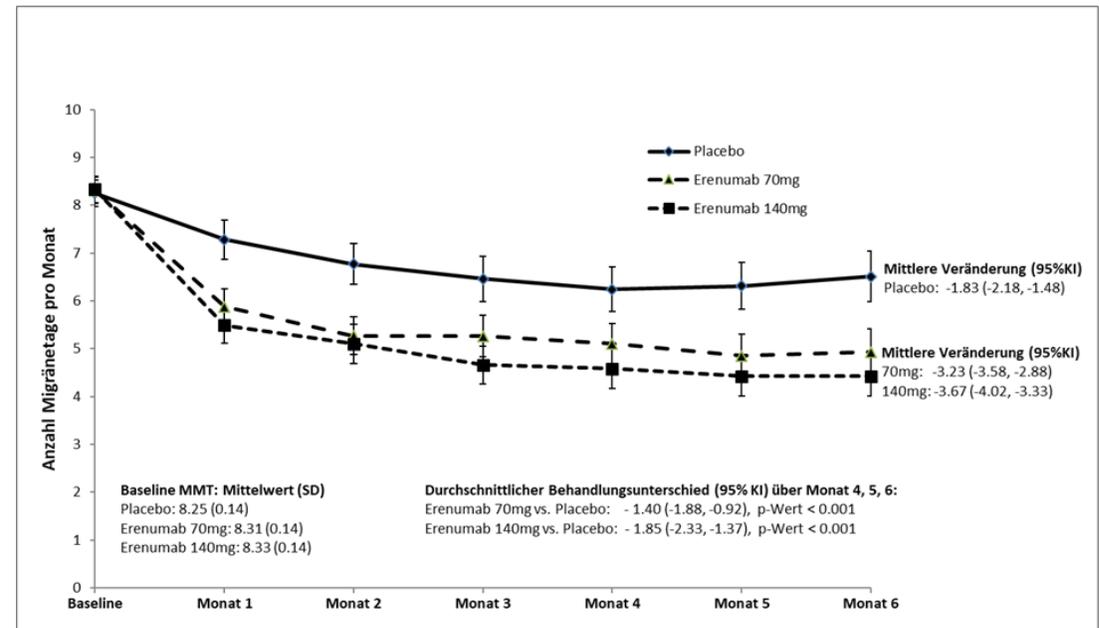
Peter J. Goadsby, M.D., et.al.

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.

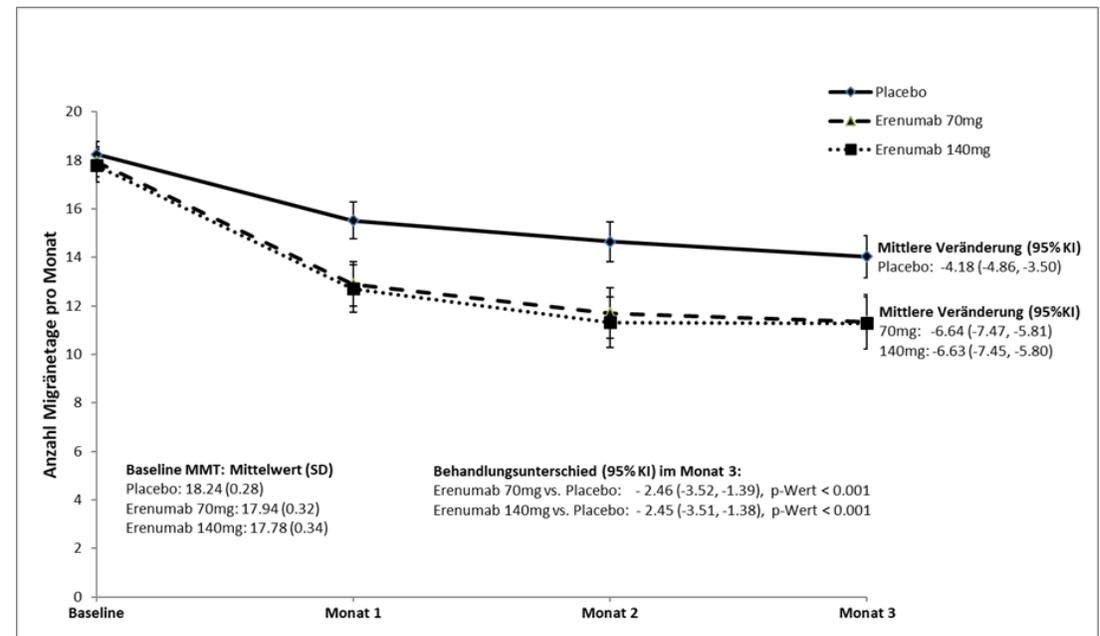


# Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial

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 1<sup>1</sup>**  
2 injections



**Subsequent Month<sup>1</sup>**  
1 injection per month



# Fremanezumab

Ajovy®

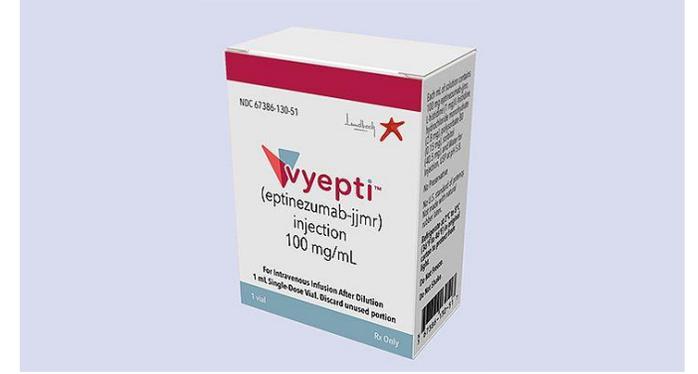
Eine Injektion (225 mg) einmal  
monatlich (monatliche Dosierung)

oder

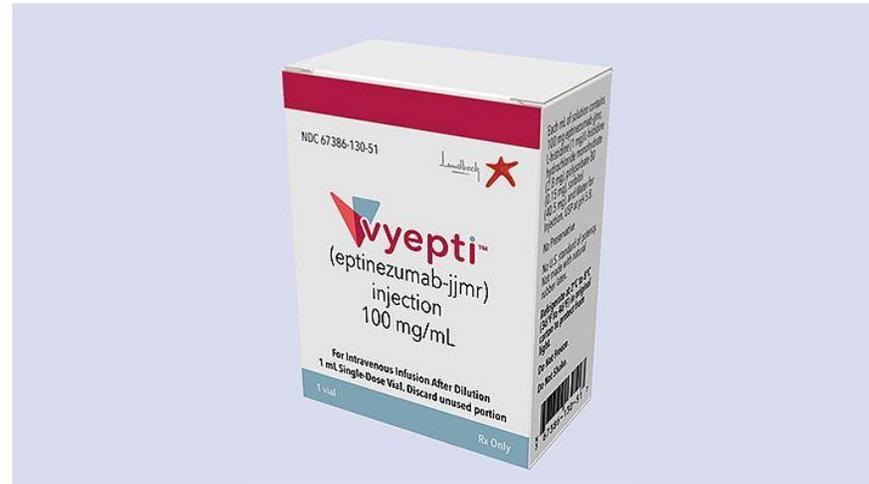
drei Injektionen (675 mg) alle  
3 Monate (vierteljährliche  
Dosierung)



# Eptinezumab in Vyepti<sup>®</sup> (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.



- 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.
- Abgewartet werden muss zudem die vergleichende Wirksamkeit mit den bisherigen vorbeugenden Medikamenten.

# 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.

# 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.

# Kommentar DMKG

- Trotz Begeisterung für diese positiven Ergebnisse stellt sich die Frage nach dem Zusatznutzen gegenüber existierenden Prophylaxen. Die Wirksamkeit liegt in etwa auf dem Niveau bekannter Prophylaktika einschließlich der CGRP Rezeptor-/Ligandenantikörper.
- Die Autoren selbst sehen einen möglichen Vorteil in der kürzeren Halbwertszeit der small molecules (GEPANTE) gegenüber Antikörpern, was ein schnelleres Auswaschen in dringlichen Situationen ermöglicht.
- Darüber hinaus könnten Patienten eine orale Medikation gegenüber Injektionen bevorzugen. Aus pathophysiologischer Sicht ist interessant, dass Gepante im Gegensatz zu Zolmitriptan im Tiermodell die Kontraktilität von Koronarerterien nicht beeinflussen.
- Darüber hinaus führten Ditane (5-HT-1F-Rezeptoragonisten), aber nicht Gepante zu typischen Veränderungen im Tiermodell, die als Surrogat eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch angesehen werden.

## 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.

# Konsensus der amerikanischen Kopfschmerzgesellschaft 2021

Headache 2021; 61: 1021-39 Ailani J, Burch RC, Robbins MS et al.

# The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice.

Headache 2021; 61: 1021-39 Ailani J, Burch RC, Robbins MS et al.

Springer link, H.C. Diener; Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen, Hufelandstr. 55, 45147, Essen, Germany

- **Fragestellung:** Wie sollen Migräneattacken behandelt werden, und wie soll die Prophylaxe der Migräne unter Berücksichtigung der neuen Migränemittel erfolgen?
- **Hintergrund:** Die US-amerikanische Kopfschmerzgesellschaft (AHS) publiziert in regelmäßigen Abständen Konsensuspapiere zur Akuttherapie und zur Prophylaxe der Migräne. Eine Aktualisierung war jetzt notwendig geworden, da in den USA die Gepante (Ubrogepant, Rimegepant) und Lasmiditan zur Behandlung akuter Migräneattacken zugelassen wurden und eine Zulassung der Gepante (Atogepant) für die Prophylaxe der Migräne abzusehen war.

- **Methodik:** Es handelt sich um ein Konsensuspapier der US-amerikanischen Kopfschmerzgesellschaft. Dabei ist bemerkenswert, dass die Interessenkonflikte der Autoren zwei komplette Druckseiten einnehmen.
- **Ergebnisse:**
- Für die Akuttherapie von Migräneattacken werden Triptane, Ergotaminabkömmlinge, Gepante und Lasmiditan empfohlen.
- Weiterhin werden Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen, Acetylsalicylsäure (ASS), Celecoxib sowie die Kombination von Acetaminophen (in Deutschland Paracetamol) plus ASS plus Koffein empfohlen.
- Zu einer Therapie mit Gepanten oder Lasmiditan wird nur dann geraten, wenn es eine Kontraindikation für den Einsatz von Triptanen gibt, oder wenn zwei oder mehr orale Triptane nicht wirksam waren.

# Für die Migräneprophylaxe

- oral:
  - Candesartan, Valproinsäure, Metoprolol, Propranolol, Timolol oder Topiramate.
- parenteralen vier monoklonalen Antikörper:
  - Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab
- chronische Migräne
  - OnabotulinumtoxinA.
- Eine mögliche Wirksamkeit wird Amitriptylin, Atenolol, Lisinopril, Memantin, Nadolol und Venlafaxin zugeordnet.

- Für den Einsatz der monoklonalen Antikörper sollten bei der episodischen Migräne 8 bis 14 Migränetage pro Monat vorliegen und zwei oder mehr der traditionellen Migräneprophylaktika nicht wirksam sein.
- Dies gilt auch für Patienten mit chronischer Migräne.
- Der Erfolg der Therapie mit monoklonalen Antikörpern wird entweder als eine 50 %ige Reduktion der **Migränetage** pro Monat gemessen oder als eine Reduktion von  $\geq 5$  Punkten im **MIDAS** (Migraine Disability Assessment), wenn der Ausgangswert zwischen 11 und 20 liegt, beziehungsweise eine Reduktion von  $\geq 30\%$ , wenn der Ausgangswert  $> 20$  Punkte liegt.
- Ein weiteres Erfolgskriterium ist eine Reduktion von fünf oder mehr Punkten auf **HIT-6-Skala** (Headache impact test).



# 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. Topiramaten, 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.

