ALLGEMEINE PLUS
DAS PLUS AN INFORMATION FÜR IHRE PRAXIS.

Migränetherapie – aus Sicht der Allgemeinmedizin bzw. Neurologie

PD Dr. Franz Riederer

Wiener Gesundheitsverbund
Klinik Hietzing

Disclosures

- Novartis
- Teva-Ratiopharm
- Eli Lilly
- Burgerstein Foundation
- Menarini
- Grünenthal

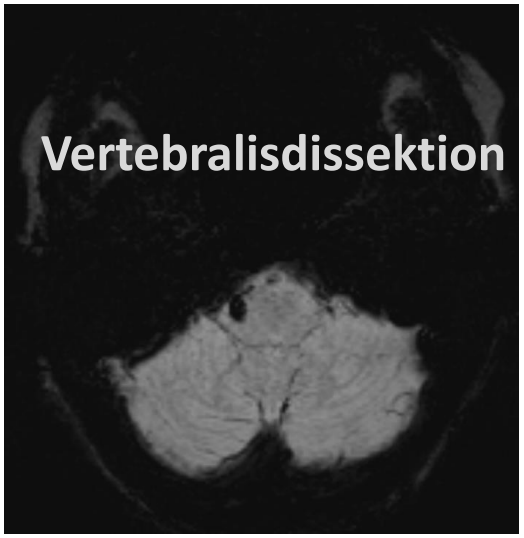
Was machen Sie?

Status Migränosus?

- 42- jährige Patientin mit Migräne ohne Aura
- Prophylaxe-Therapie mit Topiramat
- St.n. Cavernom li temporal, seit OP strukturelle Epilepsie, Therapie mit Zebinix (Eslicarbamazepin)
- Über 11 Tage eine rechts occipitalen starken Kopfschmerz, „wie ihre übliche Migräne“
- Qualität war drückend, es bestanden Licht- und Lärmempfindlichkeit
- Triptane waren nicht wirksam
- Was machen Sie?

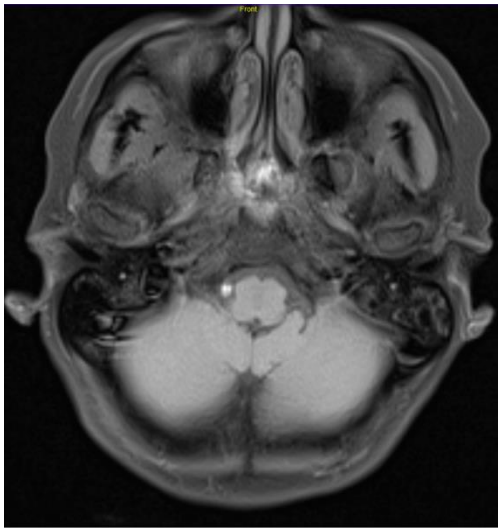
Status Migränosus?

- Therapie: Bds. GON-Infiltration mit Diphrophos und Lidocain.
- Der Dauerkopfschmerz verbesserte sich, jedoch kam es nun zu einschießenden Schmerzen links occipital sowie zu einer Hypästhesie eben dort.
- Gestern wurde sie nun erneut infiltriert. Seitdem verspürt die Pat. eine minimale Zugneigung nach re. (als ob sie ein Wind streifen würde), die einschiessenden Schmerzen sistierten.
- Was machen Sie jetzt?

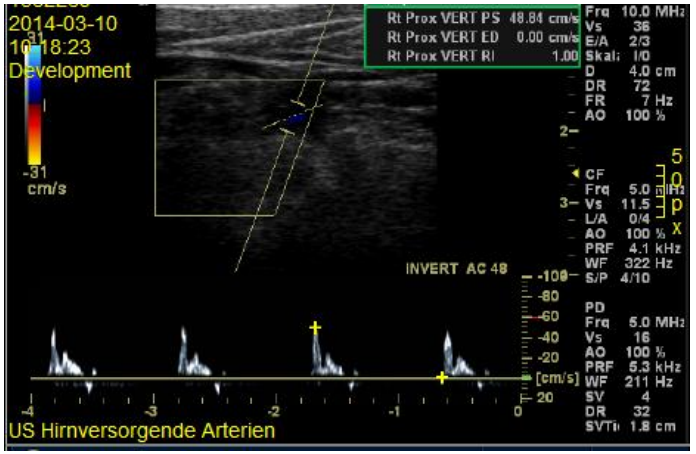


SWI-sequence:
Hematoma
(methaemoglobin)

MR-angiography
Occlusion of the right vertebral artery in the intracranial part (V4)



T1_se_tra_fs
„Fat saturated“



Missing diastolic flow in the right vertebral artery (V2)

UNIVERSIMED
MEDIZIN IM FOKUS

Wichtige „red flags“ bei Kopfschmerzen

PLUS

- Neuer Kopfschmerz, wesentliche Veränderung der Charakteristik
- Alter > 50 Jahre oder < 6 Jahre
- Plötzlicher Kopfschmerz, so stark wie noch nie
- Auslösung durch körperliche Aktivität oder Valsalva-Manöver
- Dauerkopfschmerz
- Im Liegen stärker
- Fokal neurologische Zeichen (auch diskrete wie Horner Syndrom) Anfälle, Bewusstseinsstörung
- Stauungspapille
- Übelkeit, Erbrechen
- Abgeschlagenheit, Fieber, Meningismus
- Malignom, HIV oder andere aktive Infektionen in der Anamnese
- Schlaganfall oder intrakranielle Blutung in der Anamnese

Nach Mitsikostas et al J Headache and Pain 2016

UNIVERSIMED
MEDIZIN IM FOKUS

Red Flags - Evidenz

- Alter > 50 Jahre
- Schlimmster Kopfschmerz, Donnerschlagkopfschmerz
- Krampfanfall, Kollaps, Bewusstseinsverlust
- Bewusstseinsstörung / Veränderung
- Übelkeit, Erbrechen
- Paralyse
- Stauungspapille

Lynch et al Cephalalgia 2012
Sobri et al Br J Radiol 2003

Einzelhandelskauffrau, 59 Jahre

- Migräne seit dem 20 Lj., zunächst alle 3 Monate
- Seit 2-3 Jahren deutliche Verschlechterung:
- Frequenz (März 2019): Aktuell bis zu 5 T pro Woche, teils 3 Tage durchgehend
- Beschreibung der Kopfschmerzen: rechts temporal, Qualität meist dumpf-drückend, selten pochend. „Pulsieren der rechten Temporalarterie“
- Begleitsymptome: Licht+Lärmempfindlichkeit, Übelkeit, teils Erbrechen, Schwarzsehen mit Sternchen währen der Attacken , Lesen sei dann nicht möglich
- Einflussfaktoren: Zunahme bei körperlicher Aktivität
- Eine CCT war vor einigen Jahren normal.

Einzelhandelskauffrau, 59 Jahre

Ihre Diagnosen?

- Chronische Migräne ohne Aura und mit Aura
- Kopfschmerz bei Triptanübergebrauch
- Seltener Benzodiazepingebrauch
- Nikotinabusus
- Einschlafstörung

Was ist Migräne?

„Migraine is a brain disease“

Peter J Goadsby, 2008

Aura

≥ 5 Attacken, Dauer 4-72 Stunden

≥ 2 folgender Merkmale:

- Einseitig
- Pulsierend
- mittelmässige/starke Intensität
- Verstärkung durch körperliche Tätigkeit

≥ 1 von:

- Übelkeit und/oder Erbrechen
- Photo- und Phonophobie

International Headache Society, 2018

Was ist eine chronische Migräne?

A. Headache (tension-type-like and/or migraine-like) on ≥15 days per month for >3 months[2] and fulfilling criteria B and C
B. Occurring in a patient who has had at least five attacks fulfilling criteria B-D for 1.1 *Migraine without aura* and/or criteria B and C for 1.2 *Migraine with aura*
C. On ≥8 days per month for >3 months, fulfilling any of the following[3]:
   1. criteria C and D for 1.1 *Migraine without aura*
   2. criteria B and C for 1.2 *Migraine with aura*
   3. believed by the patient to be migraine at onset and relieved by a triptan or ergot derivative

Key Points

- Patient mit Migräne nach IHS-Kriterien
- Chronischen Kopfschmerzen (≥15Tage/Monat)
- An 8 Tagen/Monat Migräne
- Medikamentenübergebrauch kein Ausschlussgrund

Was ist ein Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch?

Appendix 8.2 Medication overuse headache = ICHD-3

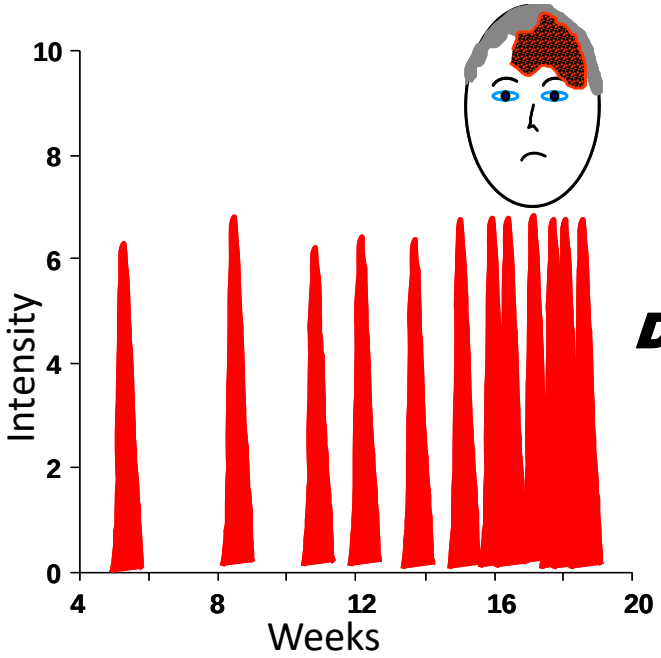
Diagnostic criteria:

A. Headache present on ≥15 days/month

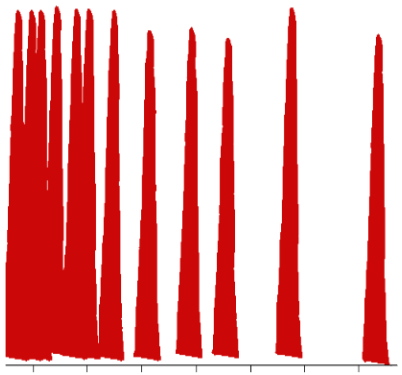
B. Regular overuse for >3 months of one or more acute/symptomatic treatment drugs as defined under sub forms of 8.2.

1. Ergotamine, triptans, opioids, **or** combination analgesic medications on ≥10 days/month on a regular basis for >3 months
2. Simple analgesics **or** any combination of ergotamine, triptans, analgesics opioids on ≥15 days/month on a regular basis for >3 months without overuse of any single class alone

C. Headache has developed or markedly worsened during medication overuse



Detoxification



Einzelhandelskauffrau, 59 Jahre

Attackentherapie

- Medikation: Eletriptan 40mg und Zolmitriptan 2.5mg (an 20 Tagen pro Monat)

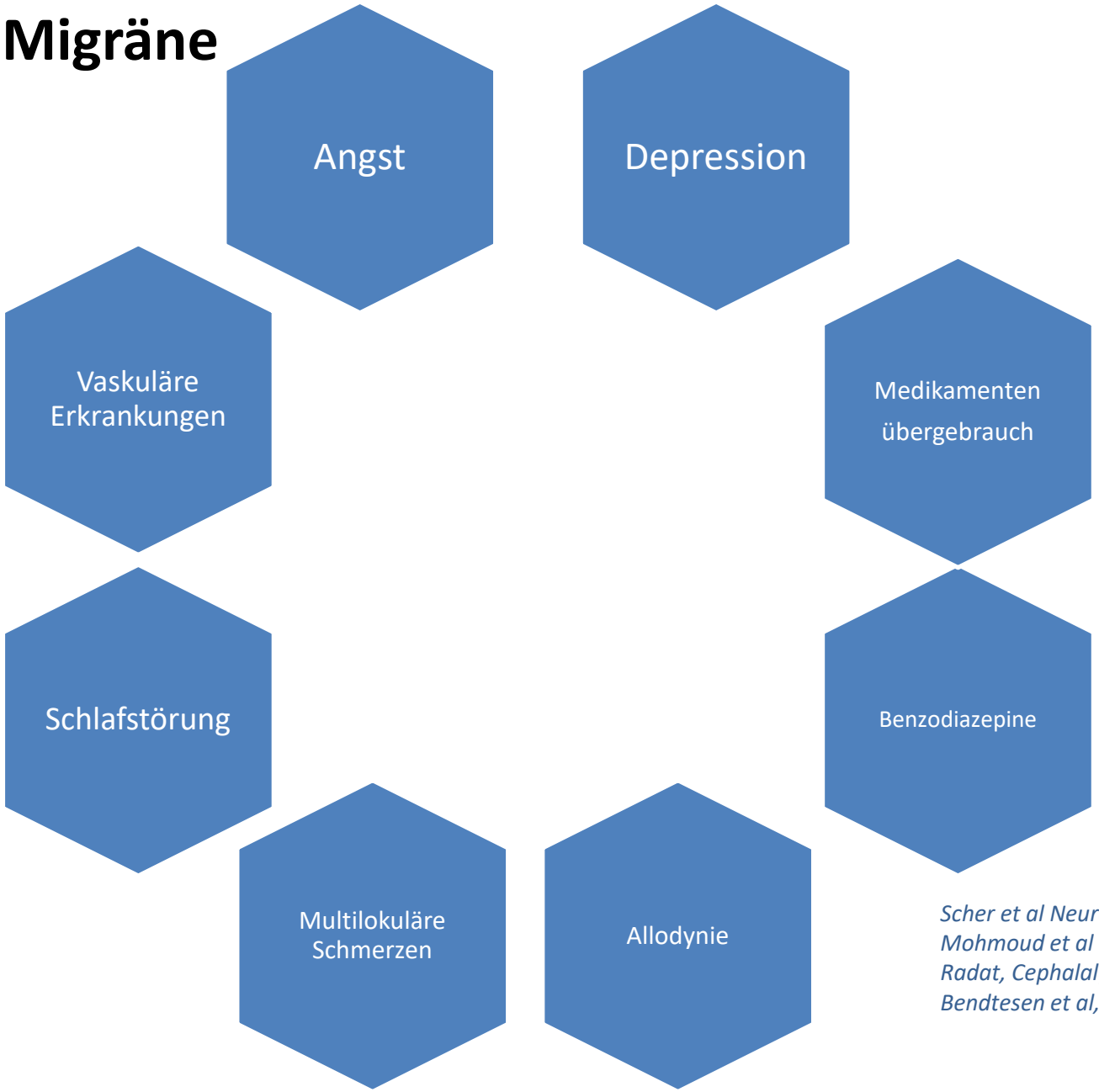
Weitere Medikation

- Triazolam bei Bedarf (Schlafstörung)
- Nikotinabusus
- Depressive Störung, leicht

Frühere Therapien:

- Ein Triptan-Entzugsversuch wurde im Sommer 2018 gemacht, nach 3 Wochen keine anhaltende Verbesserung
- Topiramat habe gut geholfen allerdings sei die Fingerbeweglichkeit schlechter geworden.
- Flunarizin ohne wesentliche Wirkung

Komorbiditäten und Begleiterkrankungen bei Migräne



Scher et al Neurology 2017
Mohmoud et al BMJ Open 2018
Radat, Cephalalgia 2005
Bendtesen et al, Cephalalgia 2014

Einzelhandelskauffrau, 59 Jahre

- Ihre Einschätzung?

- Therapie: **ambulanter Triptan-Entzug + Prophylaxe:**
- Eindosieren von Metoprolol bis 95mg/d
- Naproxen/Esomeprazol 500/20 1. Woche 1-0-1, 2. Woche 1-0-0, dann absetzen
- Quetiapin 25mg 0-0-1, zusätzlich bei Bedarf
- Ausdauersport, nicht medikamentöse Maßnahmen

Einzelhandelskauffrau, 59 Jahre

Verlauf

- Seloken wurde noch nicht versucht aus Angst vor NW. Pat. hat kein Triptan mehr genommen. Im April 9 Kopfschmerztage. An 6 Tagen Metamizol, oder Paracetamol genommen oder analgetische Infusionen vom Hausarzt erhalten

- Ein MRT des Schädels zeigte punktförmige Signalalterationen im subkortikalen frontalen Marklager bds.

- Juni: 11 Kopfschmerztage pro Monat

Einzelhandelskauffrau, 59 Jahre

- Beginn mit Galcanezumab 240 mg s.c. (erste Gabe) im Juni 2019
- Danach nur 4 Kopfschmerztage pro Monat , an diesen Tagen Akutmedikation
- Monatlich Emgality 120mg s.c.
- In den folgenden Monaten nur 1-3 Kopfschmerztage pro Monat, keine Triptane stattdessen Naproxen/Esomeprazol
- **Lebensqualität viel besser**
- Jänner – Februar 2020 wieder 8-10 Kopfschmerztage pro Monat, Depressivität bei Belastungsreaktion, vermehrte Schlafstörung.
- Von Dezember bis Jänner war eine Therapie mit Isotretinoin erfolgt. Pat nimmt wieder Eletriptan mehrmals pro Monat
- Beginn mit Amitryptilin 10mg abends, Galcanezumab 120mg s.c. monatlich weiter.

Galcanezumab Nebenwirkungen gemeldet, Fallnummer: AT202008011480

Einzelhandelskauffrau, 59 Jahre

- Im April 4-5 mal Kopfschmerzen, im Mai nur 1 Kopfschmerztag, wobei die Patientin über 2 Wochen hindurch zusätzlich 25mg Topiramat genommen hat. (Vor Therapie 20 Tage pro Monat)
- Auch die psychische Belastungssituation wurde gemeistert, ohne Kopfschmerz.
- NW werden keine berichtet. In Zusammenschau mit der Anamnese mit sehr großer Beeinträchtigung durch chronische Migräne ist die Weiterverordnung über ein Jahr hinaus gerechtfertigt.

Studentin (Lehramt), 27 Jahre

- 27-Jährige Frau, seit dem 11. Lj. rezidivierende Kopfschmerzen + Schwindel
- Vorstellung wegen Migräneattacken an 12-15 Tagen pro Monat meist mit Einnahme von Zolmitriptan (auch Metamizol, Dexibuprofen) unter 300mg Topiramat. Zusätzlich mehrmals pro Monat Schwindelepisoden (eher Drehschwindel)
- Laufende Medikation: Topiramat 150mg 1-0-0-1, Sertralin 100mg 1-0-0-0, L-Thyroxin 75ug 1-0-0-0
- Beschreibung der Kopfschmerzen: sehr stark, pulsierend, einseitig, Licht- und Lärmempfindlichkeit, keine Übelkeit, Dauer bis zu 2 Tagen
- Frequenz (November 2019): 11 Kopfschmerztage

Studentin (Lehramt)

Diagnosen

- Chronische Migräne
- Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch
- Vestibuläre Migräne
- Depressive Störung
- Angststörung mit Panikattacken, Sozialphobie

Studentin (Lehramt)

- Ihre Vorschläge?
- Magnesium: nicht vertragen
- Botulinumtoxin
  - Nicht Wirksam
- Februar 2020: Stationäre Aufnahme zum Medikamentenentzug
  - 100mg Aprednisolon für 5 Tage, Quetiapin bei Bedarf
  - Keine anhaltende Besserung
- Psychiatrische Vorstellung (Evaluation hinsichtlich Psychosomatik)
- Akupunkturserie

Wann ist eine Migräneprophylaxe indiziert?

PLUS

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation

- >3 Migräneattacken pro Monat
- Sehr lange Attacken (regelmäßig >72h)
- Schlechtes Ansprechen der Attacken auf die Akuttherapie
- Intolerable NW der Akuttherapie
- Zunehmende Attackenfrequenz, Schmerzmedikation an > 10 Tagen/Monat

Dauer

- 6-12 Monate, dann Überprüfung der Notwendigkeit
- Therapiewechsel: falls 2 Monate nach Erreichen der Zieldosis keine Besserung

Welche Möglichkeiten zur Migräneprophylaxe gibt es?

PLUS

Antikonvulsiv wirkende Medikamente

Topiramat 25-200 mg, wirksam auch bei chronischer Migräne
Cave: kognitive Nebenwirkungen, Nierensteine, Anhidrose & Hyperthermie, Gewichtsabnahme

Valproat (nach Leber-Screening) 500-1500 mg
Cave: Schwangerschaft ausschliessen und verhüten
Evtl. vermehrte Blutungsneigung
Gewichtszunahme, Haarausfall

Lamotrigin (speziell bei Migräne mit Aura) 25-300 mg
Cave: langsame Eindosierung notwendig

Natürliche Substanzen

Magnesium 25 mmol
Riboflavin (Vitamin B2) 400 mg
Coenzym Q10 3x100 mg

Welche Möglichkeiten zur Migräneprophylaxe gibt es?

PLUS

Antihypertensiva

Metoprolol 100-200 mg
Propranolol 80-160 mg
Candesartan 16 mg
(Lisinopril 20 mg)

Ca-Antagonisten

Flunarizin 5-10 mg

Antidepressiva

Amitriptylin 10-150 mg
Trimipramin 10-150 mg

NW: Müdigkeit, anticholinerge Wirkung, AV-Blockierungen; Gewichtszunahme

Venlafaxin 75-225 mg
Duloxetin 60 mg
NW: Evtl. Blutdrucksteigernd

(✓)

Mirtazapin 30-45 mg

OnabotulinumtoxinA ✓

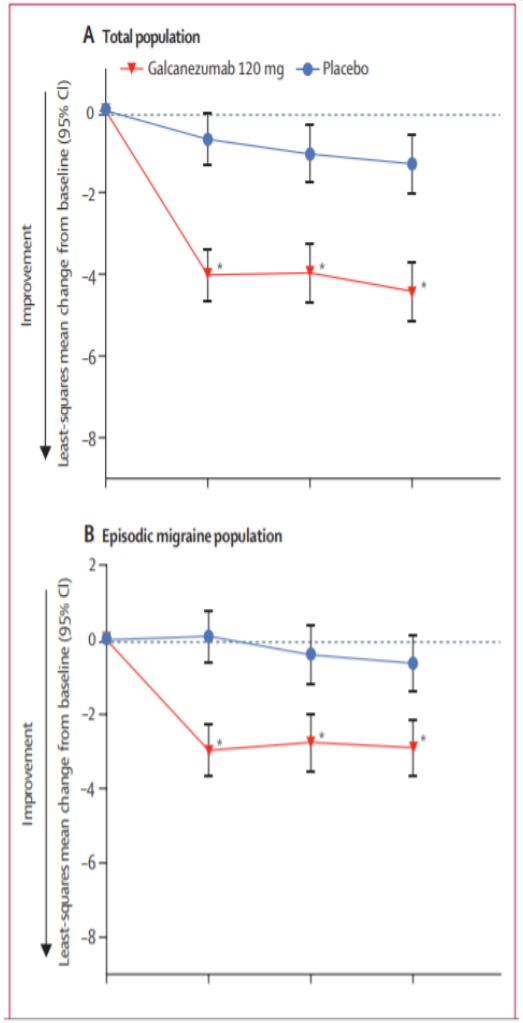
Welche Biologicals gibt es zur Migräneprophylaxe?

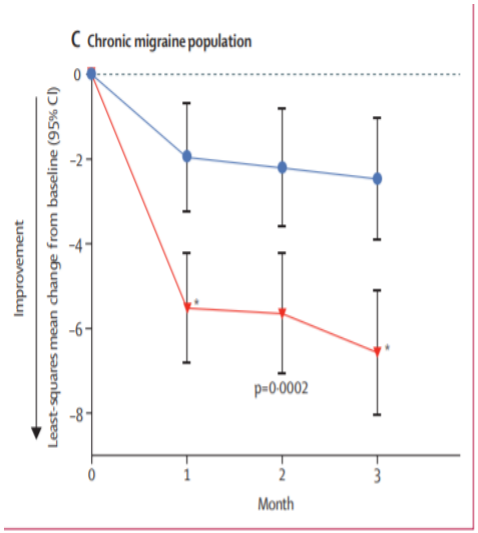
Substanz (Handelsname)	Intervall	1. Dosis	2. Dosis	3. Dosis	HWZ
Erenumab (Aimovig ®)	28 Tage	70mg (140mg)	70mg (140mg)	70mg (140mg)	28 Tage
Fremanezumab (Ajovy ®)	Monatlich oder Alle 3 Monate	225mg (625mg)	225mg (-)	225mg (-)	31 Tage
Galcanezumab (Emgality ®)	Monatlich	240mg	120mg	120mg	27 Tage

Expertenstatements zu Erenzmab, Fremanezumab, Galcanezumab
Fachinformationen zu Erenumab, Fremanzumab; Galcanezumab

Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial

Wim M Mulleners, Byung-Kun Kim, Miguel J A Láinez, Michel Lanteri-Minet, Patricia Pozo-Rosich, Shufang Wang, Antje Tockhorn-Heidenreich, Sheena K Aurora, Russell M Nichols, Laura Yunes-Medina, Holland C Detke





Mulleners et al, Lancet Neurol 2020; 19: 814–25

Mulleners et al, Lancet Neurol 2020;

	Placebo (n=230)	Galcanezumab 120 mg (n=232)
Deaths	0	0
Patients with ≥1 serious adverse event	2 (1%)	2 (1%)
Patients with adverse event leading to discontinuation	0	1 (<1%)
Patients with ≥1 treatment-emergent adverse event	122 (53%)	119 (51%)
Patients with ≥1 treatment-emergent adverse event related to treatment	34 (15%)	37 (16%)
Anticipated treatment-emergent adverse events*		
Any injection site related adverse event	23 (10%)	16 (7%)
Erythema	6 (3%)	8 (3%)
Pain	13 (6%)	5 (2%)
Pruritus	0	3 (1%)
Oedema	0	2 (1%)
Discolouration	1 (<1%)	1 (<1%)
Hypersensitivity	0	1 (<1%)
Induration	4 (2%)	1 (<1%)
Paraesthesia	3 (1%)	1 (<1%)
Swelling	0	1 (<1%)
Bruising	4 (2%)	0
Haematoma	1 (<1%)	0
Reaction	6 (3%)	0
Constipation	5 (2%)	5 (2%)
Vertigo	4 (2%)	1 (<1%)
Pruritus	1 (<1%)	1 (<1%)
Urticaria	1 (<1%)	0
All other treatment-emergent adverse events ≥1·5% in any group		
Nasopharyngitis	21 (9%)	16 (7%)
Influenza	7 (3%)	11 (5%)
Upper respiratory tract infection	5 (2%)	5 (2%)
Back pain	6 (3%)	4 (2%)
Bronchitis	2 (1%)	4 (2%)
Fatigue	1 (<1%)	4 (2%)
Gastroenteritis	3 (1%)	4 (2%)
Nausea	5 (2%)	4 (2%)
Oropharyngeal pain	2 (1%)	4 (2%)
Sinusitis	5 (2%)	4 (2%)
Urinary tract infection	4 (2%)	2 (1%)
Migraine	5 (2%)	1 (<1%)
Insomnia	5 (2%)	0

Data are n (%). *Anticipated treatment-emergent adverse events are those adverse drug reactions previously identified in phase 3 migraine prevention studies.[18-20] Anaphylaxis, angio-oedema, and rash have been identified as adverse drug reactions in post-marketing use (see appendix p 12).

***Table 3*: Summary of adverse events in the total population**

PLUS
UNIVERSIMED
MEDIZIN IM FOKUS

Verschreibung von Emgality

Prophylaxe bei Erwachsenen mit 4 Migränetagen pro Monat

PLUS

Die Erstattung von Emgality® aus dem Grünen Bereich ist an die Einhaltung folgender IND-Regel gebunden:

Als Migräneprophylaxeversuch bei Erwachsenen, wenn zuvor **zumindest 3 medikamentöse Migräneprophylaxeversuche** von ausreichender Dauer zu

- **keinem klinisch relevanten Ansprechen** geführt haben oder
- **wegen therapiebegrenzender Neben-wirkungen abgebrochen wurden** oder
- **wegen Kontraindikationen nicht verwendet werden können.**

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.

UNIVERSIMED
MEDIZIN IM FOKUS

Studentin (Lehramt)

Therapeutische Überlegungen

- Betablocker, Flunarizin nicht ausreichend, Valproinsäure eher ungeeignet und wahrscheinlich früher schon versucht , von Candesartan wäre eher wenig zu erwarten.

Studentin (Lehramt)

Im März 2020 ca. 9 Migränetage; 3 Episoden mit Schwindel

Augenärztliche Ko ohne Hinweis auf Staungspapille.

Beginn mit Galcanezumab 240mg s.c., nach einem Monat 120mg s.c.

Topiramat Tagesdosis 250mg weiter

Verlauf unter Galcanezumab

Im Verlauf ca. 1-5 Migränetage / Monat, weiterhin bis 3 Episoden mit Schwindel

Kopfschmerzen sind deutlich gebessert

Physiotherapeutin, 46 Jahre

- Zuweisung vom Hausarzt wegen Kopfschmerzen im Nov. 2019
- Migräne seit 20 Jahren
- Beschreibung der Kopfschmerzen:
  -pulsierend, pochend, rechts betont, Seitenwechsel möglich
  -Zunahme bei körperlicher Bewegung
  -Begleitsymptome: Photo und Phonophobie, Nausea, Ruhebedürfnis

- Frequenz: 15-20 Kopfschmerztage / Monat
- Aktuelle Therapie: 5-7 x Sumatriptan / Monat
- Aktuelle Prophylaxe: Venlafaxin 37.5mg, NW: Unruhe, Obstipation
- Frühere Therapien: Metoprolol, Mutterkraut nicht wirksam
- Ergänzende Therapien: Entspannung, Akupunktur
- Frühere Krankheiten: Hypercholesterinämie

Ihre Einschätzung?

Diagnose?

Chronische Migräne ohne Aura

Untersuchungen?

MRT Schädel: unauffällig

Therapeutische Überlegungen:

- Venlafaxin steigern (Pat. möchte es eher nicht, jetzt schon innere Unruhe unter der Dosierung bemerkt)
- Topiramat (Gewichtsabnahme, Konzentrationsstörung, cave Nierensteine, Depressivität)
- Botulinum Toxin
- Akupunktur
- CGRP-Mab?

Physiotherapeutin, 46 Jahre

- Botulinumtoxin am 5.12. 2019

- Weiterhin 15-20 Kopfschmerztage / Monat
- An 4-5 Tagen / Monat Sumatriptan oder Relpax
- EKG und Labor seien kürzlich vor Knie-OP unauffällig gewesen.
- Kein Kinderwunsch

Was machen Sie?

- Topiramat?
- Nochmals Botox?

Verlauf unter Galcanezumab

- 240 mg Galcanezumab am 17.3., nach 1 Monat 120mg
- 6 Kopfschmerztage pro Monat, keine Triptane

Take Home Messages

- Galcanezumab bewährt sich in der klinischen Praxis
- Gute Wirksamkeit
- Gute Veträglichkeit
- Einfache Anwendung
- Bei episodischer und chronischer Migräne wirksam
- Auch bei mehreren früheren erfolglosen Versuchen einer Prophylaxe
- Auch bei Medikamentenübergebrauch

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!