



DEUTSCHES
KINDERSCHMERZZENTRUM

CGRP-Antikörper in der Migräneprophylaxe bei Kindern:

Eine sinnvolle Therapieoption?

Boris Zernikow



Migräne

1. Definitionen
 - Migräne, „Chronische Migräne“
2. Pathophysiologie der Migräne
3. Bedeutung von Calcitonin gene-related peptide (CGRP)
4. Monoklonale IgG-Antikörper gegen CGRP/CGRP-Rezeptor und allgemeine Migräneprophylaxe
Empfehlungen
5. Kinder und Jugendliche
 - Migräneprophylaxe, generell
 - Fallbeispiele (Paul, Lea, ...)
 - Internationale Empfehlungen
 - Studien und Beobachtungen
 - Gemeinsames Fazit





Migräne ohne Aura – 1.1

- A. Mindestens 5 Attacken erfüllen die Kriterien B-D
- B. Die Kopfschmerzen erfüllen mindestens 2 der folgenden 4 Kriterien:
1. Unilateral lokalisiert
 2. Pulsierend
 3. Intensität moderat oder stark
 4. Verstärkung durch oder Vermeidung von normalen körperlichen Aktivitäten (gehen oder Treppen steigen)
- C. Während der Kopfschmerzen wenigstens eines der folgenden Begleitsymptome:
1. Übelkeit und /oder Erbrechen
 2. Photophobie und Phonophobie
- D. Keine andere besser passende ICHD-3 Diagnose

lt)

Migräne mit Aura – 1.2

- A. Mindestens 2 Attacken erfüllen die Kriterien B-D
- B. Eines oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen Aurasymptome:
 1. Visuell
 2. Sensorisch
 3. Sprache
 4. Motorisch
 5. Hirnstamm
 6. Retinal
- C. Mindestens 2 der folgenden 4 Kriterien:
 1. mindestens ein Aurasymptom entwickelt sich über mehr als 5 Minuten und/ oder 2 oder mehrere Symptome treten in der Folge auf
 2. jedes einzelne Aurasymptom dauert 5-60 Minuten
 3. Mindestens ein Aurasymptom ist einseitig
 4. Die Aura wird begleitet von oder innerhalb 60 Minuten gefolgt von Kopfschmerzen
- D. Keine andere besser passende ICHD-3 Diagnose

Migräne mit Aura – 1.2

Migräne mit typischer Aura – 1.2.1

- A. Mindestens 2 Attacken erfüllen die Kriterien B und C
- B. Aura bestehend aus visuellen, sensorischen oder sprachlichen Symptomen, jedes vollständig reversibel, jedoch keine motorischen, Hirnstamm oder retinalen Symptome
- C. Mindestens 2 der folgenden 4 Kriterien:
 1. mindestens ein Aurasymptom entwickelt sich über mehr als 5 Minuten und/ oder 2 oder mehrere Symptome treten in der Folge auf
 2. jedes einzelne Aurasymptom dauert 5-60 Minuten
 3. Mindestens ein Aurasymptom ist einseitig
 4. Die Aura wird begleitet von oder innerhalb 60 Minuten gefolgt von Kopfschmerzen
- D. Keine andere besser passende ICHD-3 Diagnose und Ausschluss einer transienten ischämischen Attacke

Chronische Migräne – 1.3

- A. Kopfschmerzen (migränetypisch oder Spannungskopfschmerzen) (ICHD-II: Migräne) an > 15 Tagen pro Monat über > 3 Monate, die Kriterien B und C erfüllen
- B. Auftretend bei einem Patienten, mit mindestens **5 Attacken in der Vorgeschichte**, die die Kriterien B-D für 1.1 und/oder 1.2 Migräne ohne und/oder mit Aura erfüllen
- C. An > als 8 Tagen im Monat über > 3 Monate wird **eines** der folgenden Kriterien erfüllt:
 1. Kriterien C und D für Migräne ohne Aura (Begleitsymptome/keine andere Dx passt)
 2. Kriterien B und C für Migräne mit Aura (Aurasymptome)
 3. Nach Einschätzung des Patienten handelte es sich bei Beginn um Migräne und Besserung durch ein Triptan oder Ergotaminderivat wird beschrieben
- D. Keine andere ICHD-III Diagnose

Chronische Migräne 1.3

- Die Dx CM schließt Dx *Spannungskopfschmerz* aus
- Überlappen der Dx „chronische Migräne“/“Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch“
 - Die häufigste Ursache für „chronische Migräne“ ist Medikamentenübergebrauch
 - in 50% der Fälle wandelt sich eine chronische Migräne nach Medikamentenentzug zu einer sporadischen Migräne
- Daher bei Medikamentenübergebrauch beide Diagnosen codieren, Änderung der Codierung im Verlauf möglich

Chronische Migräne 1.3

- Im ICHD-II werden psychische Faktoren als Risikofaktoren für Verschlechterung der Migräne bzw. Chronifizierung genannt
- Dem ICHD-III scheint kein bio-psycho-soziales Schmerzmodell zugrunde zu liegen
- Kopfschmerzen kommen als ein Symptom im Rahmen von Somatisierungsstörungen vor
- Eine somatoforme Schmerzstörung mit Kopfschmerzen kommt auch im neuen ICHD-III beta nicht vor



Pathophysiologie der Migräne, Bedeutung CGRP und generelle Prophylaxeempfehlungen Erwachsene



Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE



DEUTSCHES
KINDERSCHMERZZENTRUM

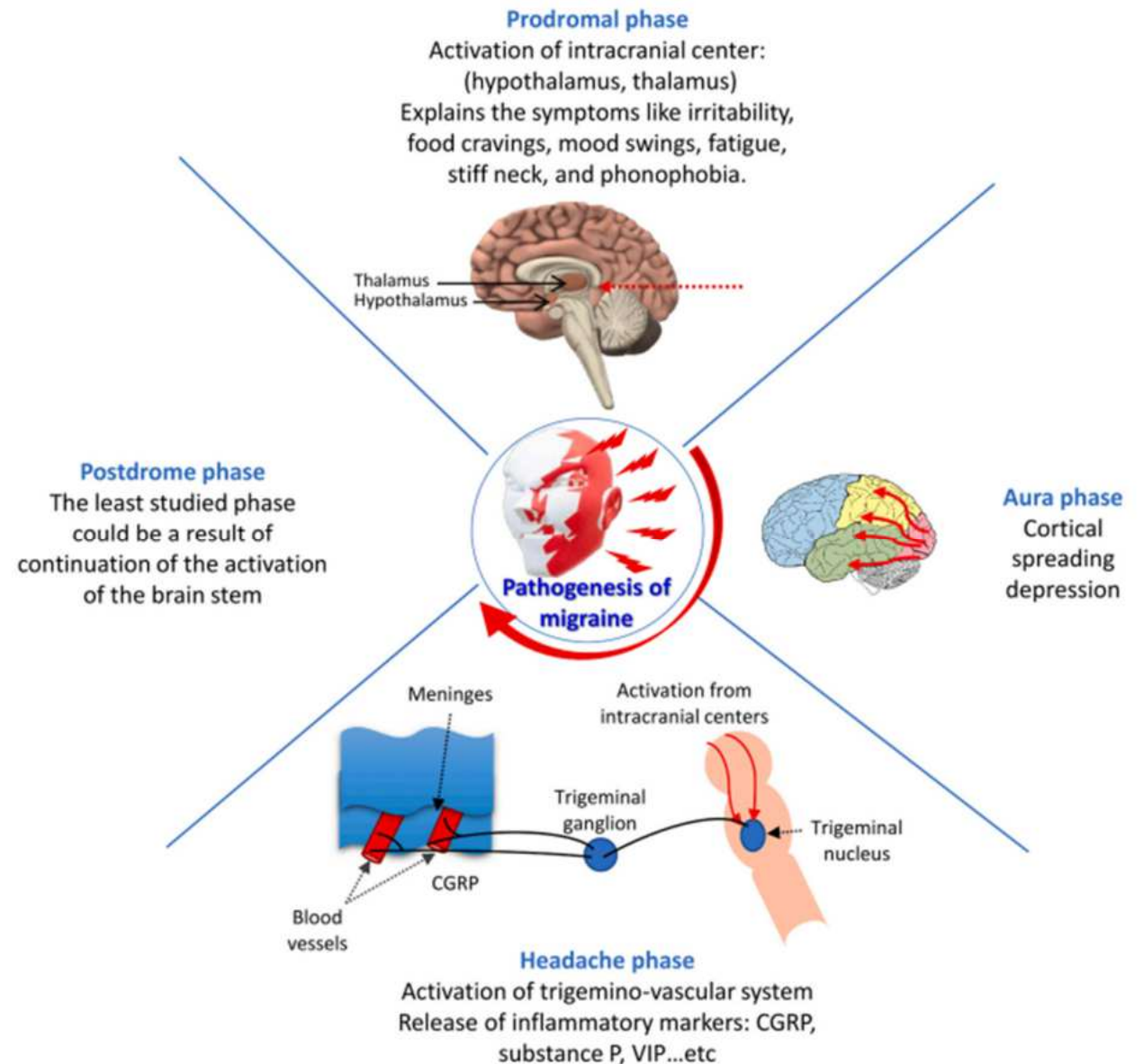


Pathophysiologie der Migräne

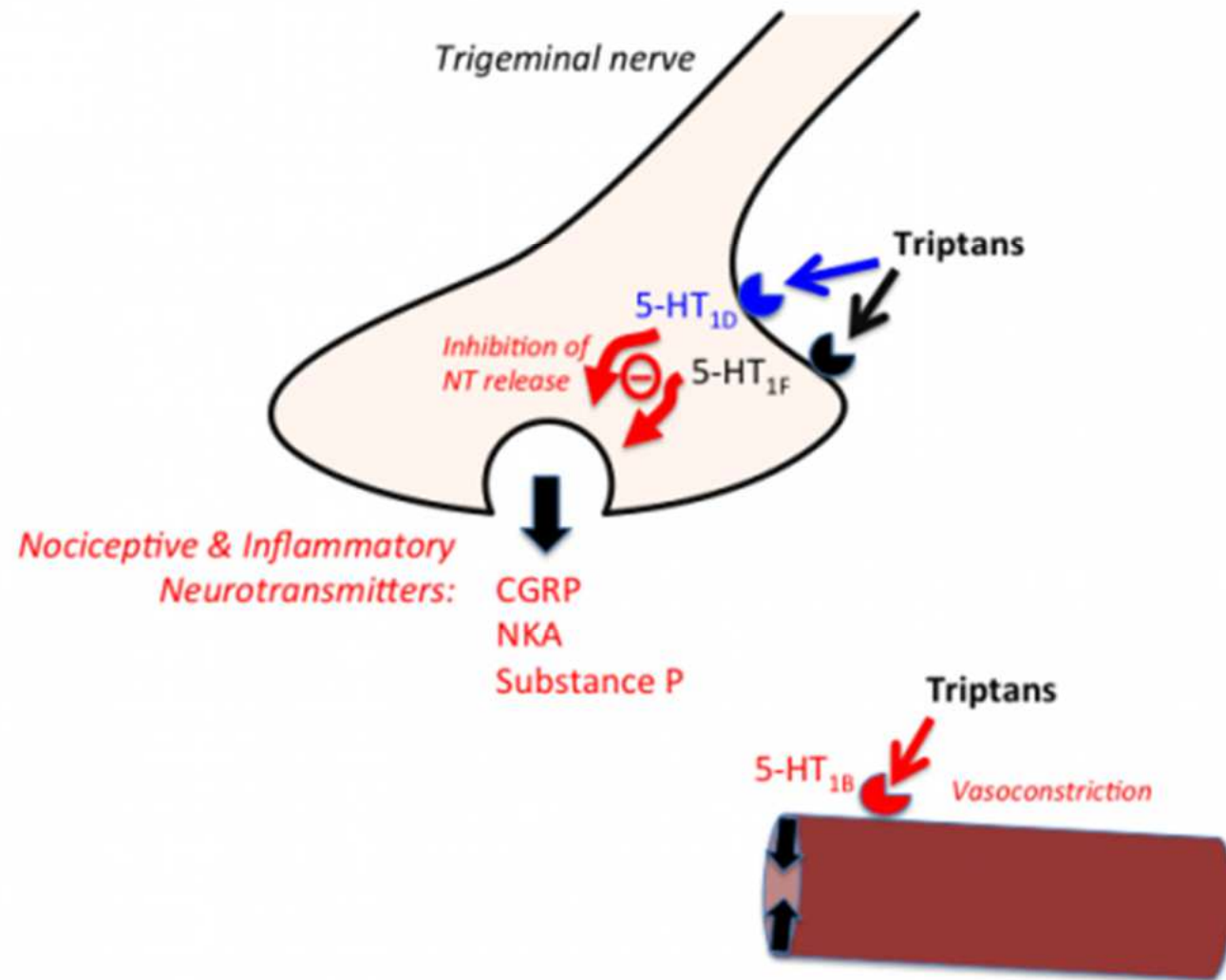
Start: (Hypo)thalamus

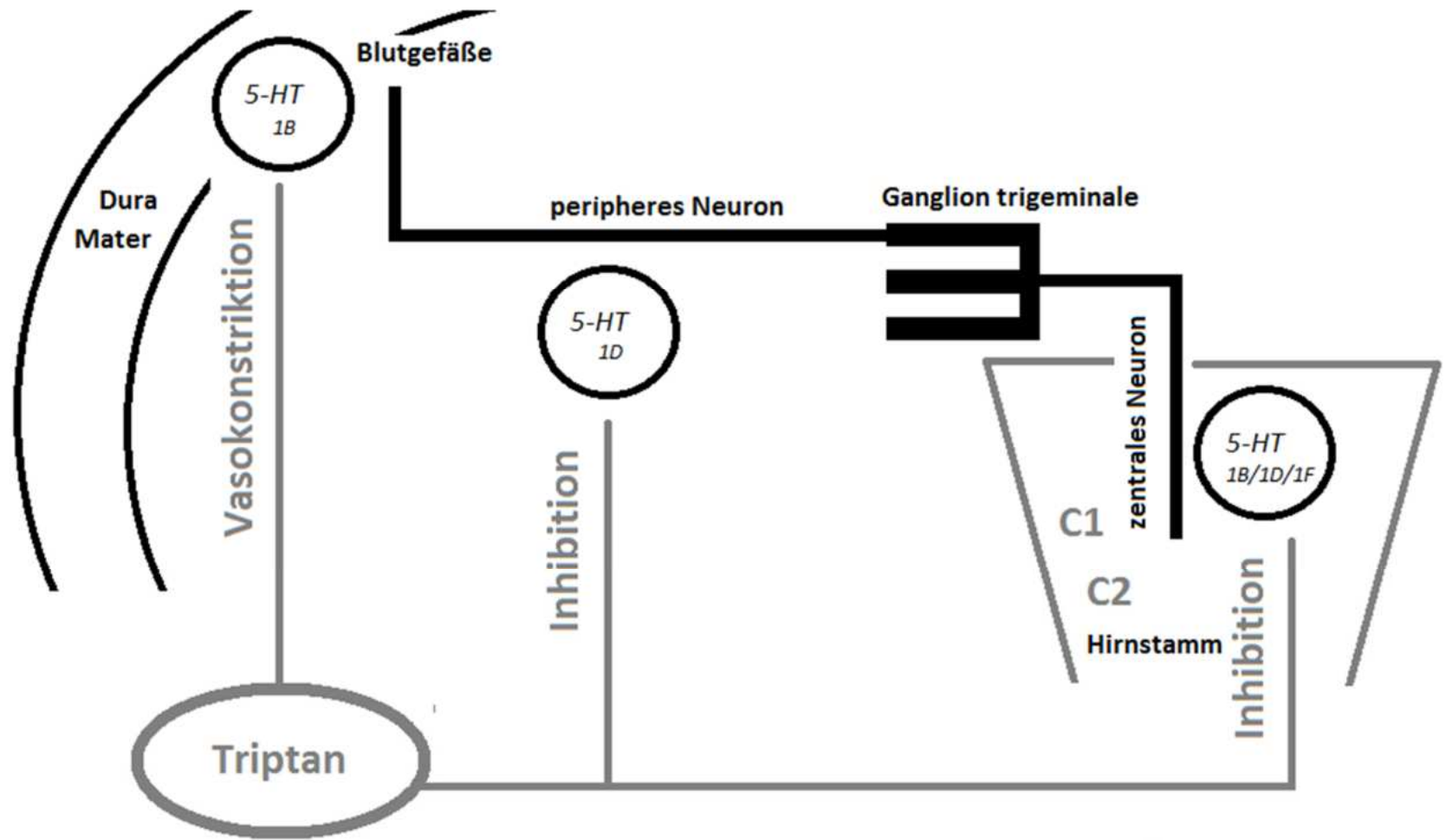
Dann: +/- CSD

Schmerz: Aktivierung Trigeminus durch (Hypo)Thalamus, Austritt Neurotransmitter calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P, vaso-inhibitory peptide (VIP).



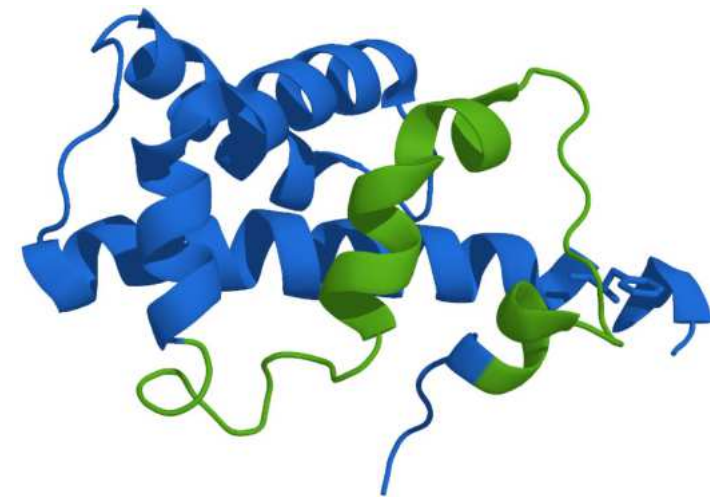
Proposed Mechanisms for Triptan Effect on Migraine





Calcitonin gene-related peptide und Migräne

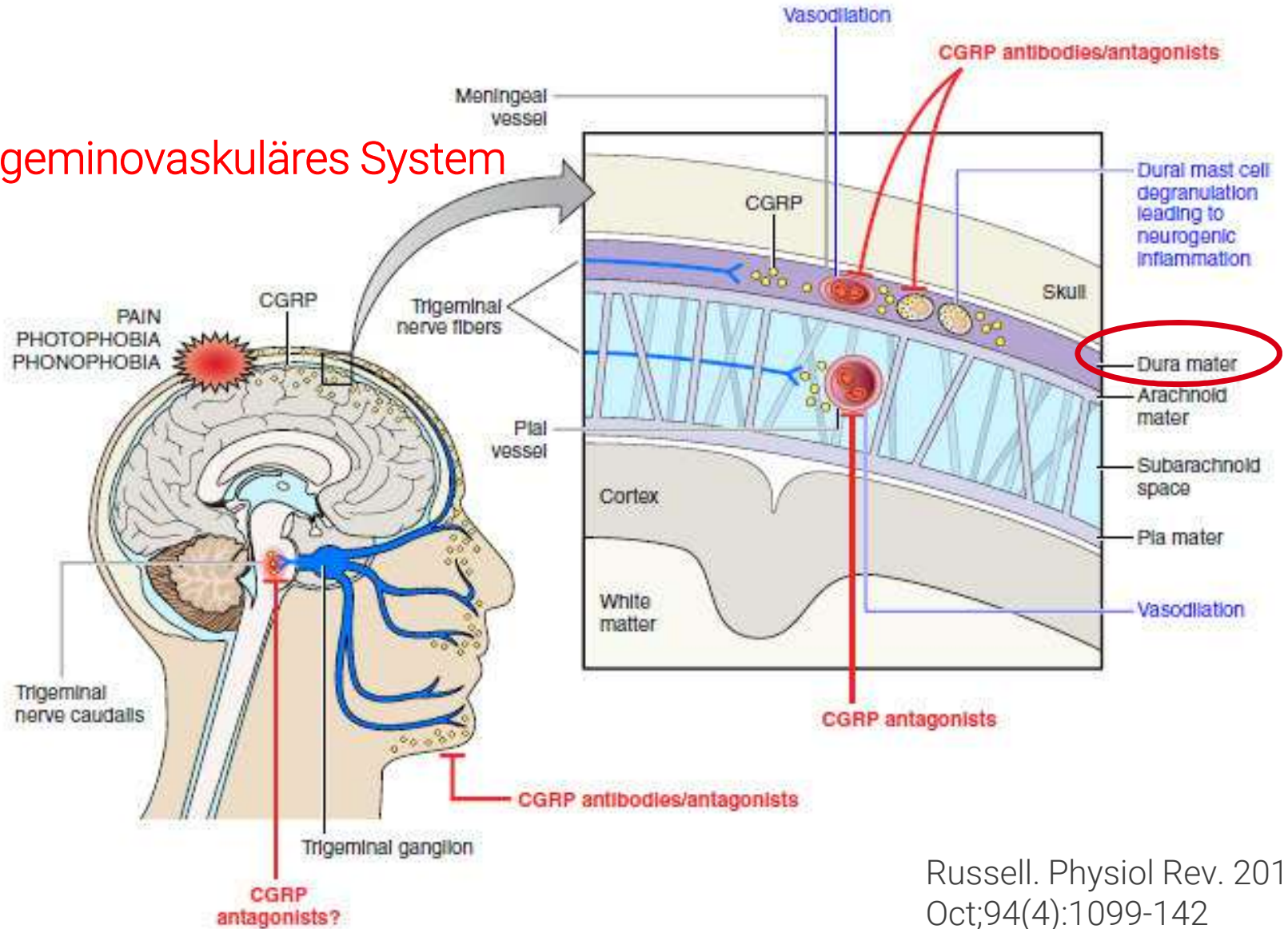
- Neuropeptid (37 Aminosäuren);
- Freisetzung aus afferenten nociceptiven Neuronen: „neurogene Entzündung“ v.a. Vasodilatation
- CGRP-Rezeptoren: hohe Dichte im ZNS (v.a. sensorische Areale)
- Hohe CGRP Spiegel während Migräneattacke => Normalisierung durch Triptantherapie (Hemmung der neurogenen Entzündung)
- CGRP-Infusion löst Migräneattacken aus
- CRGP-Antagonisten wirken bei akuten Migräneattacken



Goadsby et al. Cephalalgia 1991;11 Suppl 11:3-4;
Goadsby et al. Ann Neurol 1993;33(1):48-56;
Olesen et al. N Engl J Med 2004;350(11):1104-10.

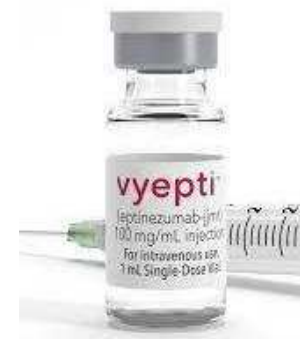
CGRP bei Migräne

Trigeminovaskuläres System



Monoklonale IgG-Antikörper gegen CGRP/CGRP-Rezeptor

- Gegen CGRP Rezeptor
 - Erenumab (Aimovig; Amgen/Novartis)
- Direkt gegen CGRP
 - Galcanezumab (Emgality; Eli Lilly)
 - Fremanezumab (Ajoovy; Teva)
 - Eptinezumab (Vyepiti; Alder Biopharmaceuticals)
- Injektion alle 1-3 Monate
- mAK: Molekulargewicht 150 kDa;
 - Keine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke



Generelle Empfehlungen – Prophylaxe Erwachsene

Indikation ergibt sich aus

- Besonderem Leidensdruck,
- Einschränkung der Lebensqualität
- Risiko eines Medikamentenübergebrauchs.

Zusätzliche Kriterien (nicht evidenzbasiert) sind:

- 3 und mehr Migräneattacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen
- Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten
- Attacken, die auf eine Akuttherapie nicht ansprechen
- Nicht tolerable Nebenwirkungen der Akuttherapie
- Zunahme der Attackenfrequenz sowie der Einnahme von Schmerzmitteln
- komplizierte Migräneattacken mit beeinträchtigenden (z. B. hemiplegischen) und/oder lang anhaltenden Auren
- migränöser Hirninfarkt



AWMF-Registernummer: 030/057

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei  AWMF online

Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
PD Dr. Stefanie Förderreuther, München
Prof. Dr. Peter Kropp, Rostock

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen
Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der
Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)

 Deutsche Gesellschaft
für Neurologie  Deutsche Migräne- und
Kopfschmerzgesellschaft e.V.

Generelle Empfehlungen – Prophylaxe Erwachsene

Wirksam:

- Propranolol, Metoprolol,
 - Flunarizin (mehr NW als Betablocker, auch induzierter Parkinson),
 - Valproinsäure (CAVE Frauen; auch Leberinsuffizienz),
 - Topiramat (CAVE Gewichtsverlust, auch induzierte Psychosen)
 - Amitriptylin (anticholinerge NW)
 - OnabotulinumtoxinA (bei „chronischer“ Migräne)
 - monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder gegen CGRP-Rezeptor
- „Psychologische Verfahren sind im Vergleich zur konventionellen medikamentösen Prophylaxe (dies gilt nicht für mAK) gleich effektiv und können stattdessen eingesetzt werden“.



AWMF-Registernummer: 030/057

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei  AWMF online

Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
PD Dr. Stefanie Förderreuther, München
Prof. Dr. Peter Kropp, Rostock

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)

 DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie  DMKG Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.

Generelle Empfehlungen – Prophylaxe Erwachsene

CGRP AK

- monoklonalen Antikörper gegen CGRP (Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab) oder gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) sind Placebo überlegen
- 50 %-Responderrate nach 3–6 Monaten: 30 % - 62 %
- 50 %-Responderrate Placebo: 17% - 38 %
- Erenumab: besser verträglich und wirksamer als Topiramamat
- Zulassung: Erwachsene, mindestens 4 Migränetage/Monat
- Kostenerstattung: komplex



AWMF-Registernummer: 030/057

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

subliziert bei  AWMF online

**Therapie der Migräneattacke und
Prophylaxe der Migräne**

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
PD Dr. Stefanie Förderreuther, München
Prof. Dr. Peter Kropp, Rostock

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen
Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der
Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)

 Deutsche Gesellschaft
für Neurologie  Deutsche Migräne- und
Kopfschmerzgesellschaft e.V.

Generelle Empfehlungen – Prophylaxe Erwachsene

- *Warum eigentlich immer nur S1 Niveau?*
- *Massive Interessenskonflikte*



publiziert bei  AWMF online

Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
PD Dr. Stefanie Förderreuther, München
Prof. Dr. Peter Kropp, Rostock

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen
Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der
Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)

Dauer der Prophylaxe Erwachsene

- Generelle Empfehlung: 6-24 Monate, je nach Krankheitsschwere, mindestens 3 Monate
- CGRP/(R)-Aks (10 Studien, 2171 Patienten),
 - fast immer nach Absetzen Verschlechterung auf Basisniveau => Risikofaktor: hohes Belastungsniveau vor Prophylaxebeginn
 - erneute Prophylaxe i.r.R erfolgreich



Konsensuspapiere

Nervenarzt 2023 · 94:306–317
<https://doi.org/10.1007/s00115-022-01403-1>
 Angenommen: 23. August 2022
 Online publiziert: 26. Oktober 2022
 © The Author(s), unter exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022, korrigierte Publikation 2023



Interessenkonflikt. G. Goßrau, Vertragsphono-
 raat, Beraterstätigkeit: Teva, Lilly, Novartis, Hormosan,
 Lundbeck, BMBF, Forschungsförderung DFG, Novartis,
 Knopp-Stiftung, TU Dresden, Ehrenamtliche Vizeprä-
 sidentin DMKG, S. Kiennermacher, Vertragsphono-
 raat, Beraterstätigkeit: Sanofi, Teva, Novartis, Eli Lilly, Beset-
 zertätigkeit: Hormosan, Lundbeck, Vertragsphono-
 raat: Almgren/Abbvie, R. Ruscheweyh, Vertragsphono-
 raat, Beraterstätigkeit: Universität für Ergotherapie,
 Hormosan, Novartis, Lilly, Lundbeck, Pharm-Abeggan,
 Teva, V. Ruschil, Forschungsförderung von Novartis,
 T. Sprenger, Vertragsphono- raat, Beraterstätigkeit: Acti-
 on/Janssen-Cilag, Biogen-idec, Bristol-Myers Squibb,
 Electroscare, Eli Lilly, Merck, Roche, Sanofi, Novartis,
 Teva, die Honorare der genannten Aktivitäten erhielt
 ausschließlich der Arbeitsgeber (DKD Helios Klinik
 Wiesbaden) von T. Sprenger, D. Lewis, Vertragspho-
 raat, Beraterstätigkeit: Almgren/Pharma, Hormosan
 Pharma, Lilly, Lundbeck, Novartis/Pharma und TEVA,
 Rattaphan, K. Kamen, Vertragsphono- raat: Novartis,
 TEVA, Lundbeck, T. Freilinger, Forschungsförderung:
 Electroscare, Novartis Lilly, DFG, BMBF, Universität
 Tübingen, Vertragsphono- raat, Beraterstätigkeit: Novar-
 tis, Teva, Vertragsphono- raat: Lilly, Bayer, UCB, L. Neeb:
 Vertragsphono- raat, Beraterstätigkeit: Hormosan, Li-
 ly, Novartis, TEVA, Almgren, Forschungsförderung:
 Innovationsfonds, TEVA, Lilly, V. Malzacher, keine
 Interessenkonflikte, Ehrenamtlicher Schatzmeister
 DMKG, U. Meier, Vertragsphono- raat, Beraterstätigkeit:
 Biogen, BMS, GSK, Janssen, Merck Healthcare
 Germany, Novartis, Roche, K. Gehring, Vertragspho-
 raat, Beraterstätigkeit: Janssen, Novartis, Merck,
 Roche, Hexal, Novartis/der BDK, T. Gajda, Vertrags-
 raat, Beraterstätigkeit: Almgren/Pharma, Hormosan
 Pharma, Grünenthal, Lilly, Novartis, Teva, Forschungs-
 förderung: DFG, Innovationsfonds, BMBF, Almgren-
 Pharma, Hormosan/Pharma, Grünenthal, Lilly, No-
 vartis, Teva, Ehrenamtlicher 2. Vizepräsident DMKG,
 T. Dresler, Vertragsphono- raat, Beraterstätigkeit: Novar-
 tis, Teva, Hormosan, C.J. Schankin, Vertragsphono-
 raat, Beraterstätigkeit: Übernahm von Biotekostes: Eli Lilly,
 Novartis, TIVA Pharmaceuticals, Lundbeck, Almgren/
 Abbvie, Amgen, MedMod, Grünenthal, Inzestanz-
 stiftung Zytosin, Forschungsförderung: DMKG, Eye-
 on Vision Foundation, Basch Medical Foundation,
 A.R. Gantenbein, Vertragsphono- raat, Beraterstätigkeit:
 Almgren/Abbvie, Abnival, BioMed, Curvatis, Eli Lilly,
 Grünenthal, Lundbeck, Neurulle, Novartis/Amgen,
 Sanofi, Teva/Mepha sowie für Act- und Wiederför-
 derung von medibion, Medscape, SMI, G. Brösner:
 Vertragsphono- raat: Lilly, TEVA, Novartis, Grünenthal,
 Beraterstätigkeit: Lilly, TEVA, Novartis, Pfizer, Abbvie,
 Lundbeck, Forschungsförderung: TEVA, K. Zebenhol-
 zer, Vertragsphono- raat, Beraterstätigkeit: Lundbeck,
 Grünenthal, Novartis/Pharma, Eli Lilly, Teva Ratiopharm,
 Abbvie, Pfizer, MedMod, veltropidant, ac, Stada, MedMod, Sanofi Genzyme, Übernahme von
 Reiskosten, Kongressgebühren: MedAhead, Österrei-
 chische Gesellschaft für Neurologie, Österreichische
 Kopfschmerzgesellschaft, Eli Lilly, Sanofi Genzyme,
 Bristol Myers Squibb/Celgene, H.-C. Diener, Vertrags-
 phono- raat, Beraterstätigkeit: Abbvie, Spinn Pharma, Lilly,
 Lundbeck, Novartis, Pfizer, TEVA und Helios & Helios
 Forschungsförderung: DFG, BMBF, C. Gaul, Abbvie-Ab-
 eggan/Pharma, TEVA, Ratiopharm, Lilly, Novartis/Phar-
 ma, Hormosan/Pharma, Helios & Helios/medMod,
 Herford und Grünenthal, Forschungsförderung: DFG,
 Ehrenamtlicher Generalsekretär der DMKG, F.P. Jür-
 gens, Vertragsphono- raat, Beraterstätigkeit: Abbvie/
 Almgren, Grünenthal, Hormosan, Lilly, Lundbeck, No-
 vartis, Sanofi, TEVA, Tantiemen für Buchartikel von
 Elsevier und Springer, Forschungsförderung: Inno-

Konsensusstatement der Migräne- und Kopfschmerz- gesellschaften (DMKG, ÖKSG & SKG) zur Therapiedauer der medikamentösen Migräneprophylaxe

Guðrun Goßrau¹ · Stefanie Förderreuther² · Ruth Ruscheweyh^{2,3,4} · Victoria Ruschil¹ · Till Sprenger⁵ · David Lewis² · Katharina Kamm² · Tobias Freilinger⁶ · Lars Neeb^{3,10} · Volker Malzacher¹¹ · Uwe Meier¹² · Klaus Gehring¹³ · Torsten Kraya^{14,15} · Thomas Dresler^{16,17} · Christoph J. Schankin^{18,19} · Andreas R. Gantenbein^{20,21} · Gregor Brösner²² · Karin Zebenholzer²³ · Hans-Christoph Diener²⁴ · Charly Gaul²⁵ · Tim P. Jürgens^{26,27}

¹Kopfschmerzambulanz, Universitätsschmerzzentrum, Medizinische Fakultät der TU Dresden, Universitätsklinikum Dresden, Dresden, Deutschland; ²Neurologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; ³Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, Frankfurt, Deutschland; ⁴Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Technische Universität München, München, Deutschland; ⁵Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁶Deutsche Klinik für Diagnostik, DKD Helios Klinik Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland; ⁷LEWIS Neurologie, Stuttgart, Deutschland; ⁸Klinik für Neurologie, Klinikum Passau, Passau, Deutschland; ⁹Helios Global Health, Berlin, Deutschland; ¹⁰Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin, Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie, Berlin, Deutschland; ¹¹Neurozentrum Reutlingen, Reutlingen, Deutschland; ¹²Berufsverband Deutscher Neurologen, Berlin, Deutschland; ¹³Berufsverband Deutscher Nervenärzte, Berlin, Deutschland; ¹⁴Neurologische Klinik, Krankenhaus Sankt Georg Leipzig, Leipzig, Deutschland; ¹⁵Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Halle-Saale, Halle-Saale, Deutschland; ¹⁶Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Tübingen Zentrum für seelische Gesundheit, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ¹⁷LEAD Graduiertenschule & Forschungsnetzwerk, Tübingen, Tübingen, Deutschland; ¹⁸Neurologische Klinik, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern, Bern, Schweiz; ¹⁹Universitätsspital Bern, Universität Bern, Bern, Schweiz; ²⁰Neurologie & Schmerz, ZURZACH Care, Bad Zurzach, Schweiz; ²¹Praxis Neurologie am Untertor, Bülach, Schweiz; ²²Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ²³Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ²⁴Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Medizinische Fakultät, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ²⁵Kopfschmerzambulanz, Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; ²⁶Kopfschmerzambulanz Nordost, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinik Rostock, Rostock, Deutschland; ²⁷Neurologische Klinik, KMG Krankenhaus Güstrow, Güstrow, Deutschland

CGRP - AK

Dosierungen und Dosisintervalle der monoklonalen Antikörper

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab**
Target	CGRP-Rezeptor	CGRP	CGRP	CGRP
Dosierung (Migräne)	70 mg oder 140 mg	225 mg (monatlich) oder 675 mg (vierteljährlich)	Startdosis 240 mg, dann 120 mg monatlich	Bisher keine Zulassung
Dosisintervall	4 Wochen	30 Tage oder vierteljährlich	30 Tage	Vierteljährlich
Applikationsweg	s.c.	s.c.	s.c.	i.v.
Pos. Studienlage	EM, CM	EM, CM	EM, CM, eCH*	EM, CM

CGRP: Calcitonin gene related peptide;

EM: episodische Migräne, CM: chronische Migräne, eCH: episodischer Cluster Kopfschmerz

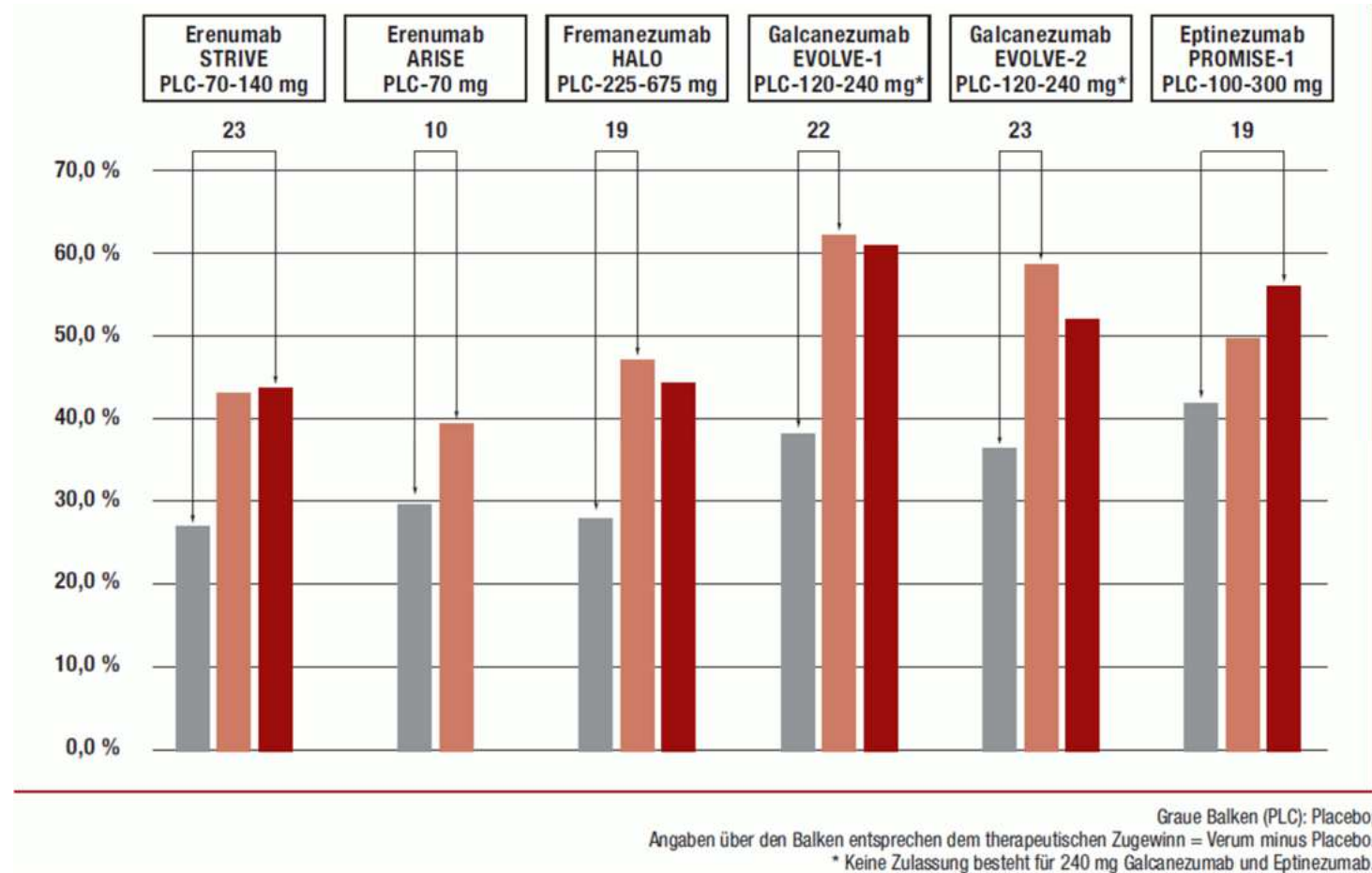
* Bisher keine europäische Zulassung zur Behandlung des Clusterkopfschmerzes, Dosierung unterscheidet sich von der Migräne-Dosierung.

** Eptinezumab ist bisher ohne Zulassung in Deutschland.

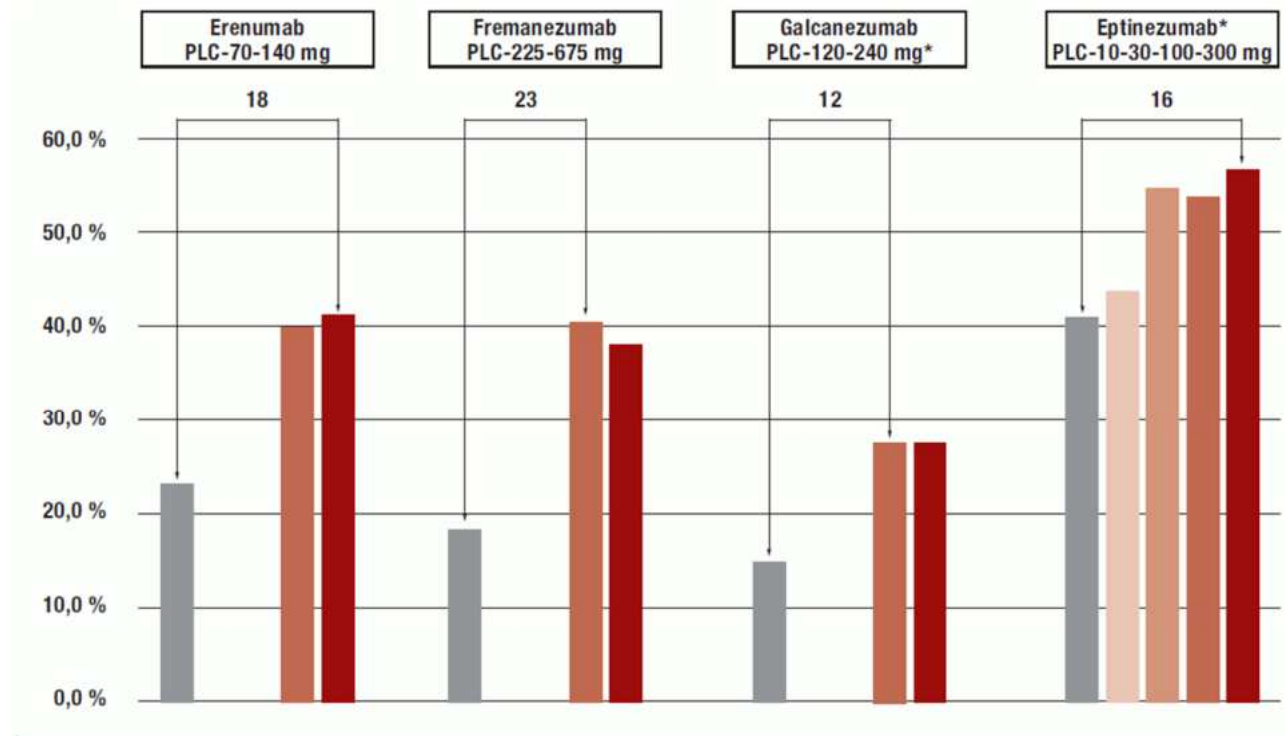


50% Responserate – Zulassungsstudien Episodische Migräne Erwachsene

- Reduktion der Migränetage ca. 1,3 bis 1,9 Tage/4 Wochen (Mehrgewinn gegenüber Placebo)



50% Responserate – Zulassungsstudien „chronische“ Migräne Erwachsene



Graue Balken (PLC): Placet
Angaben über den Balken entsprechen dem therapeutischen Zugewinn = Verum minus Placet
* Keine Zulassung besteht für 240 mg Galcanezumab und Eptinezumab

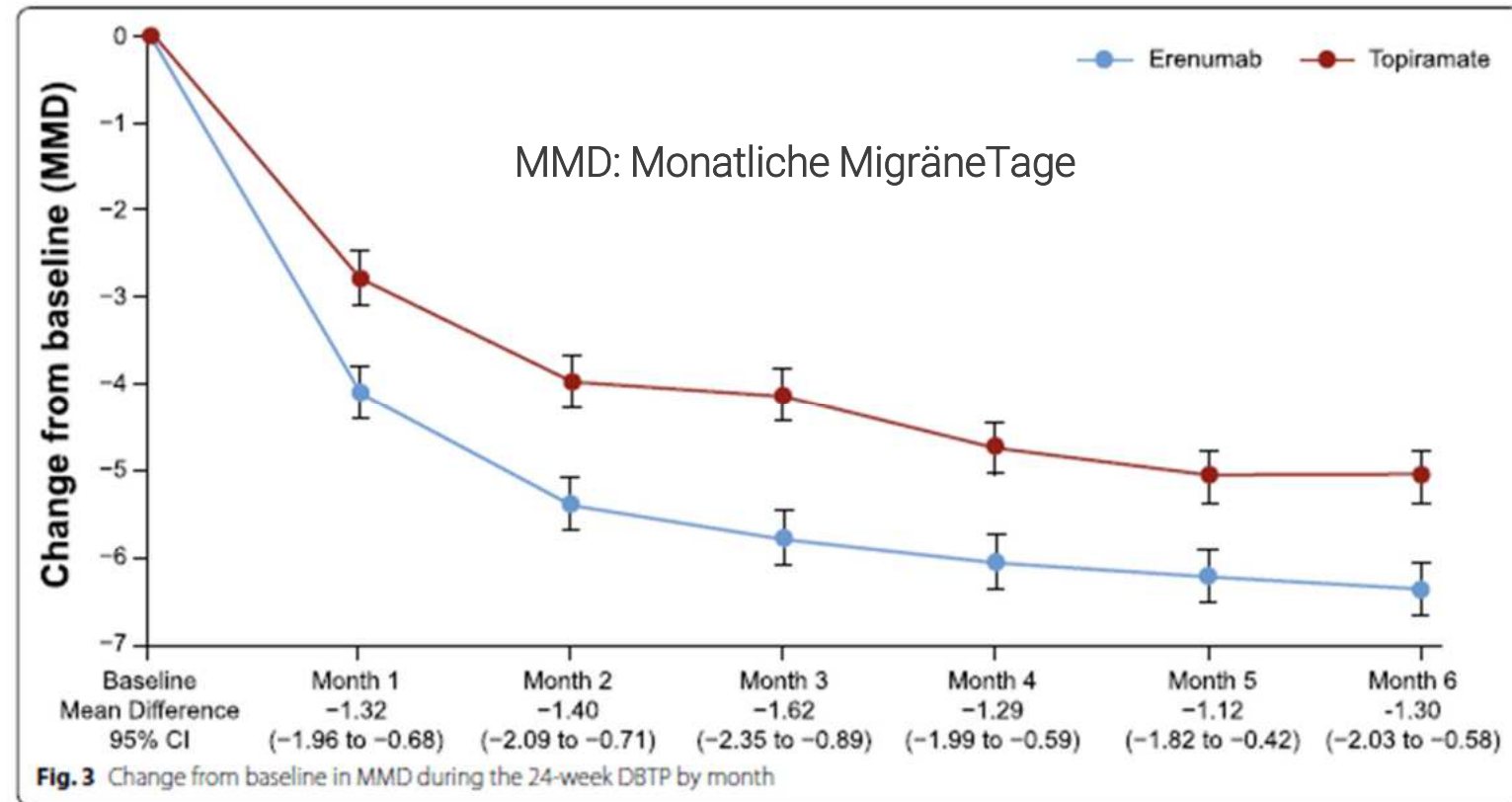
RESEARCH

Open Access



Erenumab versus topiramate: post hoc efficacy analysis from the HER-MES study

Marc Ehrlich¹, Christian Hentschke¹, Christian Sieder¹, Monika Maier-Peuschel¹ and Uwe Reuter^{2,3*}



Ashina et al. Sustained efficacy and long-term safety of erenumab in patients with episodic migraine: 4+-year results of a 5 year, openlabel treatment period.
61st annual meeting of American Headache Society,
Philadelphia, PA, July 2019.

- At year 4.5 years
 - 76.5% of subjects achieved >50% reduction in monthly migraine days
 - 56.4% achieved 75% reduction
 - 32.9% achieved 100% response

Unerwünschte Wirkungen

- **Erenumab**
 - häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen
 - seltener: Obstipation, Pruritus, Muskelspasmen, anaphylaktische Reaktion, Bluthochdruck
- **Fremanezumab**
 - sehr häufig: Schmerzen; Erythem und Verhärtung an Injektionsstelle
 - häufig: Juckreiz an Injektionsstelle
 - gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen
- **Galcanezumab**
 - sehr häufig: Reaktionen an Injektionsstelle
 - häufig: Vertigo, Obstipation, Pruritus
 - gelegentlich: Urtikaria
 - selten: anaphylaktische Reaktion
- **Eptinezumab**
 - sehr häufig: Nasopharyngitis
 - häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen, Müdigkeit
 - gelegentlich: infusionsbedingte Reaktionen (treten meist während der Infusion auf)

Therapiekosten



Wirkstoff	Dosierung	Tagestherapiekosten in EUR	Jahrestherapiekosten in EUR
Erenumab	70 mg – 140 mg	16,69 – 33,37	6090,12 – 12.180,24
	alle 4 Wochen s.c.		
Botulinumtoxin A	155 Einheiten bis 195 Einheiten	9,56	3488,23
	alle 12 Wochen		
Metoprolol	100 mg – 200 mg (nicht retardiert) / 95 mg bzw. 100 mg – 190 mg bzw. 200 mg (retardiert)	0,14 – 0,28	50,26 – 100,52
	täglich	0,17 – 0,19	63,25 – 69,97
Propranolol	80 mg – 120 mg täglich	0,38 – 0,57	139,87 – 209,80
Flunarizin	5 mg – 10 mg	0,16 – 0,26	59,29 – 95,48
	jeden 2. Tag (Erhaltungsdosis) 5 Tage Einnahme/ 2 Tage Pause (Erhaltungsdosis)		
Amitriptylin	25 mg – 75 mg	0,18 – 0,32	66,69 – 115,41
	täglich (Erhaltungsdosis)		
Topiramot	50 mg	0,83	304,19





Kinder und Jugendliche



Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE



DEUTSCHES
KINDERSCHMERZZENTRUM



Patienten am Deutschen Kinderschmerzszentrum

Schmerzdiagnosen (a + b)	n	% der Dx b bei Kindern mit primärer Diagnose a	% der Dx a bei Kindern mit primärer Diagnose b
Migräne + Spannungskopfschmerz	670	68	63
Migräne + Chronische Schmerzstörung (Kopf)	200	20	37
Migräne + funktionelle Bauchschmerzen	73	7	15
Migräne + Rückenschmerzen	12	1	11
Spannungskopfschmerz + funktionelle Bauchschmerzen	101	9	21

Medikamentöse Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen ist in der Regel nicht wirksam !

JAMA Pediatrics | [Original Investigation](#)

Efficacy, Safety, and Acceptability of Pharmacologic Treatments for Pediatric Migraine Prophylaxis A Systematic Review and Network Meta-analysis

Cosima Locher, PhD; Joe Kossowsky, PhD, MMSc; Helen Koechlin, PhD; Thanh Lan Lam, MD; Johannes Barthel, DiplPsych; Charles B Berde, MD, PhD; Jens Gaab, PhD; Guido Schwarzer, PhD; Klaus Linde, MD; Karin Meissner, MD

No significant long-term effects for migraine prophylaxis relative to placebo were found for any intervention.

Deutsch: Betrachtet man längere Behandlungsphasen, zeigt sich im Vergleich zu Placebo für kein Medikament eine signifikante Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe

Multizenter (31), doppelblind, placebokontrolliert. Baseline 28 Tage vor Therapie, Therapiezeit 6 Monate	Amitriptylin 1mg/kg	Topiramate 2mg/kg	Placebo
N (Alter 14,2+2,4, Mädchen 68%) Kopfschmerztage / Monat	132 11,5+6,2	130 11,5+6,1	66 11,0+6,3
Therapieziel ($\geq 50\%$ weniger Schmerztage) letzte 28 Tage	52%	55%	61%
Reduktion Kopfschmerztage letzten 28 Tage	-6,7	-6,7	-5,9
Reduktion schmerzbedingter Beeinträchtigung (PedMIDAS)	-22,5	-26,8	-22,6
Nebenwirkungen	n=301	n=419	n=132
-Müdigkeit	30%*	-	14%
-Mundtrockenheit	25%*	-	12%
-Parästhesien	-	31%*	8%
-Gewichtsabnahme	-	8%*	0%
Schwere Nebenwirkungen			
-gravierende Stimmungänderung	n=3		0
-Suizidversuch		n=1	0
Patienten, die die Studie beendeten (Abbruch wegen NW)	80% (5%)	78% (6%)	89% (2%)



Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE



Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric
Migraine

Scott W. Powers, Ph.D., Christopher S. Coffey, Ph.D., Leigh A. Chamberlin, R.D., M.Ed.,
Dorie J. Ecklund, R.N., M.S.N., Elizabeth A. Klingner, M.S., Jon W. Yankey, M.S., Leslie L. Korbee, B.S.,
Linda L. Porter, Ph.D., and Andrew D. Hershey, M.D., Ph.D., for the CHAMP Investigators*



Medikamentöse Migräneprophylaxe

Abwägen: Risiken <=> Nutzen

Nutzen

- Chance auf Reduktion der Anzahl von Migräneattacken

Risiken

- Tägliche Medikamenteneinnahmen (Passivität bei Schmerz, Bahnung eines Verhaltens, etc.)
- Mögliche, auch schwere NW (Tod, Teratogenität, erfolgreiche Selbsttötung)
 - **Beta-Blocker:** Müdigkeit, Asthmaexacerbation, Herzrhythmus-Störung, Verringerung der sexuellen „Neugier“ (Libidoverringering), Depression
 - **Calciumkanalblocker:** Müdigkeit, Parkinson Syndrom, Gewichtszunahme, Galaktorrhoe
 - **Antikonvulsiva: Valproat** (teratogen, Blutbildveränderungen, Leberfunktionsstörungen bis zur Leberinsuffizienz), **Topiramate** (Müdigkeit, gestörte Merkfähigkeit, Ataxie, Reizbarkeit oder Depression, Gewichtsabnahme)
 - **Amitriptylin:** anticholinerg, Herzrhythmus-Störungen, zentralnervöse Nebenwirkungen, sehr giftig bei Überdosierung

Medikamentöse Prophylaxe – Fazit

- bei unseren Patienten ist die Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe nur sehr selten gegeben
- nach unseren Erfahrungen profitieren die wenigsten Kinder von einer medikamentösen Prophylaxe
- bei pädiatrischen Patienten ist sie nur sehr selten einzusetzen !



Internationale Empfehlung: CGRP AK bei Kindern/Jugendlichen



Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE



DEUTSCHES
KINDERSCHMERZZENTRUM





HHS Public Access

Author manuscript

Headache. Author manuscript; available in PMC 2019 November 01.

Published in final edited form as:

Headache. 2018 November ; 58(10): 1658–1669. doi:10.1111/head.13414.

Recommendations on the Use of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Children and Adolescents

Christina Szperka¹, Juliana Vander Pluym², Serena L. Orr³, Christopher Oakley⁴, William Qubty⁵, Irene Patniyot⁶, Ana Marissa Lagman-Bartolome⁷, Cynthia Morris⁸, Jessica Gautreaux⁹, M. Cristina Victorio¹⁰, Suzanne Hagler¹¹, Sona Narula¹, Meghan S. Candee¹², Catalina Cleves-Bayon¹³, Rashmi Rao⁹, Robert H. Fryer¹⁴, Alma R. Bicknese¹⁵, Marcy Yonker¹⁶, Andrew D. Hershey³, Scott W. Powers³, Peter J. Goadsby⁵, and Amy A. Gelfand⁵

¹Division of Neurology, Children's Hospital of Philadelphia & Departments of Neurology & Pediatrics, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania

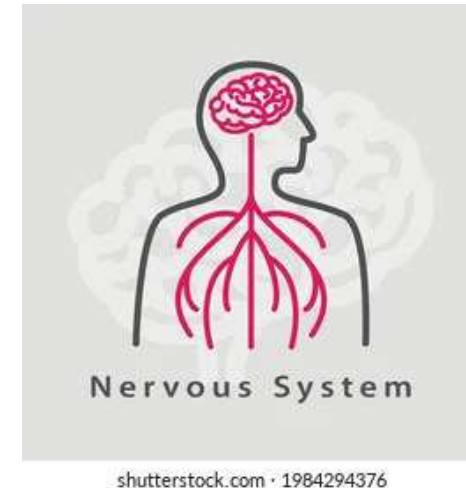


Vestische Kinder- und
Jugendklinik Datteln
UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE



Nervensystem

- CGRP und CGRP-Rezeptoren spielen eine Rolle bei der
 - postnatalen Gehirnentwicklung
 - Heilung nach Nervenverletzung
- Empfehlung
 - Nicht einsetzen bei Erkrankungen, die die Bluthirnschranke ggf. Stören wie
 - Meningitis
 - Neurochirurgische Eingriffe
 - Verletzungen der Nerven
 - Hirninfarkte
 - Etc.



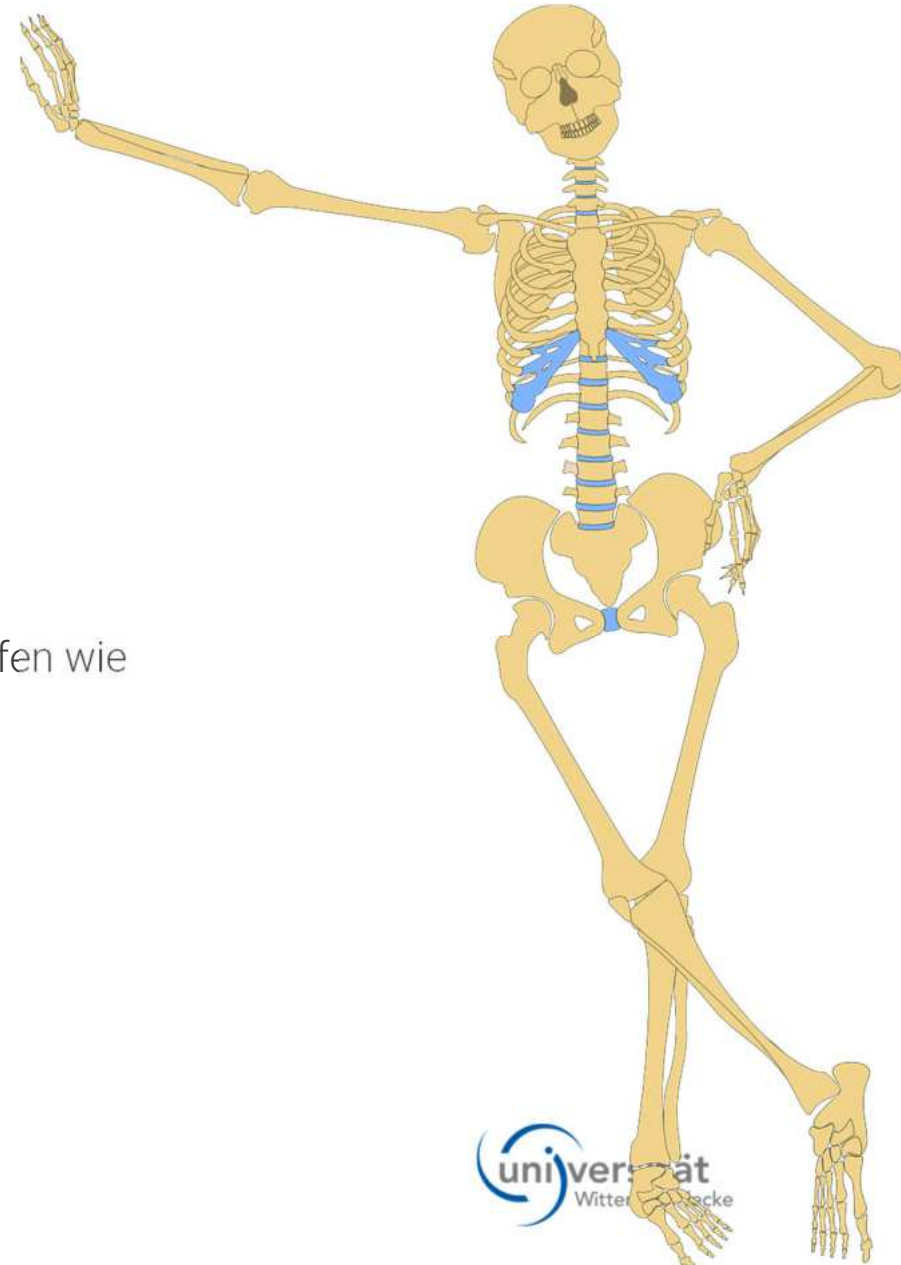
Schwangerschaft und fetale Entwicklung

- CGRP und CGRP-Rezeptoren spielen eine Rolle bei der
 - Placentafunktion (AK überwiegen Placentaschranke)
 - Gefäßentwicklung während der Schwangerschaft
 - Kindsentwicklung
- Empfehlung
 - Keine Gabe ohne effektive Antikonception
 - Keine Gabe bei geplanter/faktischer Schwangerschaft oder während Stillzeit



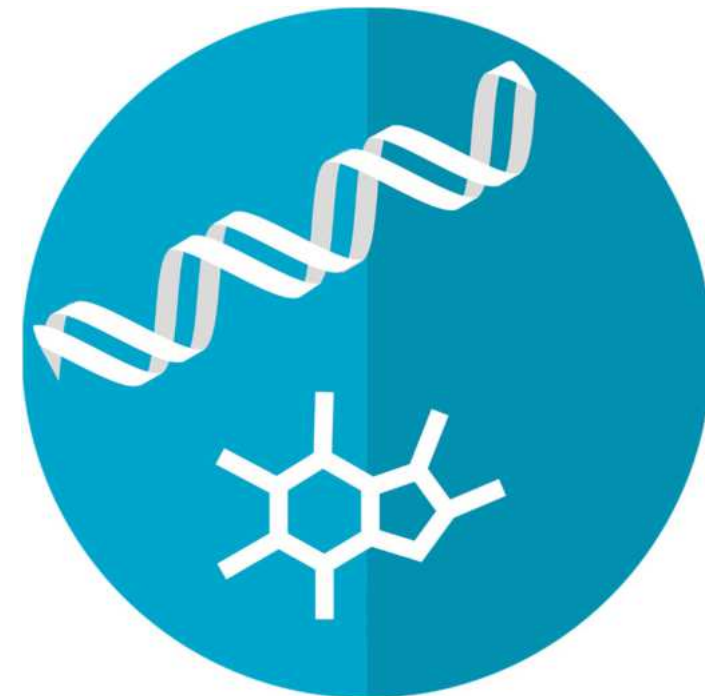
Knochen

- CGRP und CGRP-Rezeptoren spielen eine Rolle bei der
 - Knochenbildung
 - Ossifikation
 - Knochenheilung
- Empfehlung
 - Nicht einsetzen bei Erkrankungen, die die Knochen betreffen wie
 - Osteopenie
 - Osteogenesis imperfecta
 - Längenwachstum unter Therapie beachten



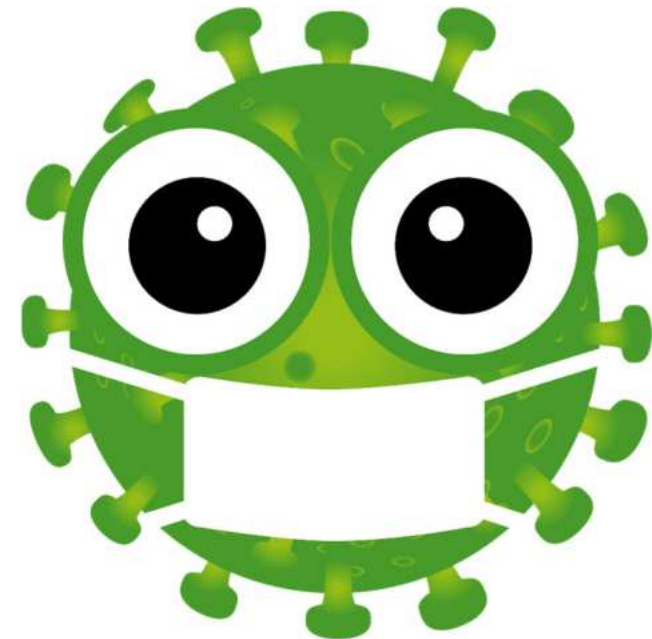
Stoffwechsel

- CGRP und CGRP-Rezeptoren spielen eine Rolle bei der
 - Insulinfreisetzung
 - Entwicklung der Adipositas
 - der Hormonbildung/-sekretion (?) im Hypophysenvorderlappen (TSH, ACTH, FSH, LH, Wachstumshormon, STH, PRL, LTH), MSH)
- Empfehlung
 - Gewichtsentwicklung unter Therapie beachten
 - Bei Symptomen: Funktionstests für Hypophysenvorderlappen



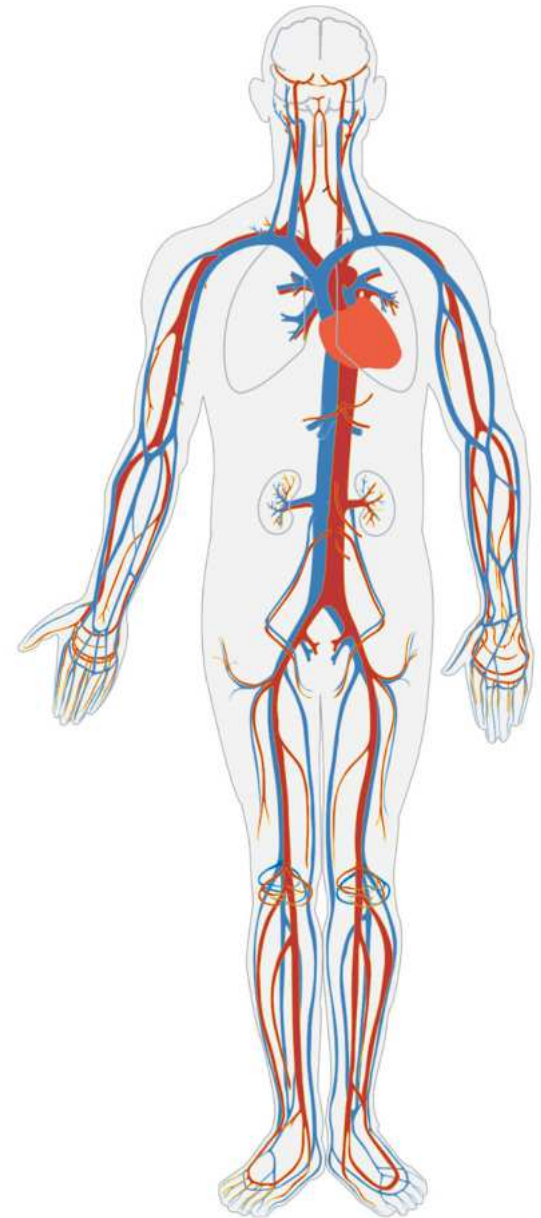
Immunsystem

- CGRP-Rezeptoren spielen eine Rolle im Immunsystem, weil sie lokalisiert sind auf
 - Nerven in Thymus, Knochenmark, Milz, Haut, Lymphknoten, Lunge, GI-Trakt
 - direkt auf Lymphozyten, Makrophagen, Mastzellen und dendritischen Zellen
 - CGRP ist sowohl pro- als auch antiinflammatorisch aktiv
- Empfehlung
 - Nicht einsetzen bei Immunsuppression und/oder schweren Infektionen



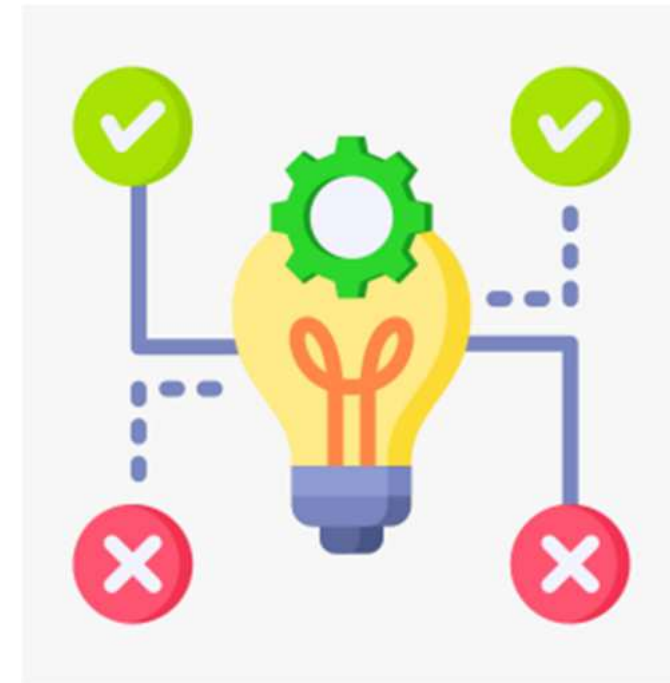
Herz/Gefäße

- CGRP ist potenter Vasodilatator
- Empfehlung
 - Nicht einsetzen bei strukturellen Herzfehlern, Kardiomyopathien, pulmonaler Hypertension, nach Kawasaki oder Hirninfarkt



Internationale Empfehlungen

- Individueller Heilversuch in Ausnahmefällen bei
 - Adoleszenten
 - Viele Migräneattacken/Monat (>8) und starker Lebensqualitätsreduktion
- 2 Monate, „geringste Dosis“





Studien und Beobachtungen



Outpatient Approach to Resistant and Refractory Migraine in Children and Adolescents: a Narrative Review

Alison Marshall¹ · Rebecca Lindsay¹ · Michelle A. Clementi² · Amy A. Gelfand³ · Serena L. Orr^{1,4,5}

Current Neurology and Neuroscience Reports (2022) 22:611–624

Table 2 Status of pediatric trials for CGRP pathway antagonists

	# trials registered	# trials in progress	Target N/# sites	Start and completion date
Monoclonal antibodies				
Erenumab (OASIS)				
Episodic	1	1	456/81	2019–2027
Chronic	1	1	286/77	2019–2026
Galcanezumab (REBUILD)				
Episodic	1	1	325/77	2018–2024
Chronic	1	1	300/83	2020–2024
Fremanezumab				
Mixed (open label)	1	1	550/56	2020–2027
Episodic	1	1	288/81	2020–2022
Chronic	1	1	418/81	2020–2023
Eptinezumab				
Mixed (open label)	1	1	610/2	2021–2026
Chronic	1	1	285/6	2021–2024



CGRP Monoclonal Antibody use for the Preventive Treatment of Refractory Headache Disorders in Adolescents.

Kaitlin A. Greene¹, Carlyn Patterson Gentile², Christina L. Szperka², Marcy Yonker³, Amy A. Gelfand⁴, Barbara Grimes⁵, Samantha L. Irwin⁴

- n=112 Jugendliche 15.9 Jahre (10-17.8)
- Chronische Migräne: 83.9%
- Neuer täglicher KS: 10.7%
- Post-traumatischer KS: 5.4%
- KS-Tage/Monat: 26.9 (6.1) (n=109)
- Kontinuierliche KS: 75/111 (67.6%)

	First Follow Up Mean (SD) time: 2.7 (2.3) months	Second Follow Up Mean (SD) time: 4.6 (1.9) months
Prescribed mAb: n (%)	n=112	n=74
Erenumab	97 (86.6%)	65 (87.8%)
Galcanezumab	8 (7.7%)	4 (5.4%)
Fremanezumab	7 (6.2%)	5 (6.8%)
Missing data	0	38
Mean headache frequency (days/month):	n=110	n=66
Mean (SD)	24.6 (9.0);	25.3 (8.2)
Median (IQR)	30 (20–30)	30 (24–30)
Mean difference from baseline (95% CI)	-2.0 (-0.8 to -3.2)*	-1.4 (-0.03 to -2.8)
	p=0.001*	p=0.045*
Reported Benefit	n=112	n=73
Significant benefit	33 (29.5%)	22 (30.1%)
Some benefit	47 (42.0%)	29 (39.7%)
No benefit	27 (24.1%)	17 (23.3%)
Worsened	5 (4.5%)	5 (6.8%)
Not documented in chart or missing data	0	1
Reported Functional Status	n=94	n=67
Significant improvement	31 (33.0%)	15 (22.4%)
Some improvement	27 (28.7%)	21 (31.3%)
No improvement	31 (33.0%)	22 (32.8%)
Worsened	5 (5.3%)	9 (13.4%)
Not documented in chart or missing data	18	7
PedMIDAS score:	n=19	n=11
Median (IQR); n	47 (10–197);	34 (25–126)
Mean difference from baseline (95% CI)	-17 (-21 to 55)	-14; (-61 to 88)
Participants reporting resolution of continuous headache after treatment: n (%)	9/74 (12%)	8/48 (17%)
Most common facet of improvement noted:		
"Less severe": n (%)	n=57/112 (50.9%)	n=35/74 (47.3%)

* Indicates significance of p<0.05

P values reported are for the Wilcoxon signed rank test on the median.





Gemeinsames Fazit und Diskussion

