



european
headache
federation



Neue Definitionskriterien der Migräne

Prim Univ.-Prof Dr. Christian Lampl

Abteilung für Neurologie mit Stroke Unit und Akutgeriatrie

Konventhospital Barmherzige Brüder, Linz, Austria

Präsident der Europäischen Kopfschmerzgesellschaft



- **Teil 1 *Primäre Kopfschmerzen***
 1. Migräne
 2. Kopfschmerz vom Spannungstyp
 3. Trigemino-Autonome-Kopfschmerzen (TACs)
 4. Andere primäre Kopfschmerzen

- **Teil 2 *Sekundäre Kopfschmerzen***
 5. Kopfschmerzen nach HWS-/Kopf-Trauma
 6. Kopfschmerzen bei Gefäßstörungen
 7. Kopfschmerzen bei nicht-vaskulären intrakranialen Störungen
 8. Kopfschmerzen bei Substanz-Entzug oder –Gebrauch
 9. Kopfschmerzen bei Infektionen
 10. Kopfschmerzen bei Störung der Homöostase
 11. Kopf- und Gesichtsschmerzen bei Erkrankungen des Schädels etc.
 12. Kopfschmerzen bei psychiatrischen Störungen

- **Teil 3 *Kraniale Neuralgien, zentraler und primärer Gesichtsschmerz***
 13. Kraniale Neuralgien und zentrale Ursachen von Gesichtsschmerzen
 14. Andere Kopfschmerzen, kraniale Neuralgien, zentrale und primäre Gesichtsschmerzen



Migräne – 29 Unterformen !!

- 1. Migraine
 - 1.1 Migraine without aura
 - 1.2 Migraine with aura
 - 1.2.1 Migraine with typical aura
 - 1.2.1.1 Typical aura with headache
 - 1.2.1.2 Typical aura without headache
 - 1.2.2 Migraine with brainstem aura
 - 1.2.3 Hemiplegic migraine
 - 1.2.3.1 Familial hemiplegic migraine (FHM)
 - 1.2.3.1.1 Familial hemiplegic migraine type 1 (FHM1)
 - 1.2.3.1.2 Familial hemiplegic migraine type 2 (FHM2)
 - 1.2.3.1.3 Familial hemiplegic migraine type 3 (FHM3)
 - 1.2.3.1.4 Familial hemiplegic migraine, other loci
 - 1.2.3.2 Sporadic hemiplegic migraine (SHM)
 - 1.2.4 Retinal migraine
 - 1.3 Chronic migraine
 - 1.4 Complications of migraine
 - 1.4.1 Status migrainosus
 - 1.4.2 Persistent aura without infarction
 - 1.4.3 Migrainous infarction
 - 1.4.4 Migraine aura-triggered seizure
 - 1.5 Probable migraine
 - 1.5.1 Probable migraine without aura
 - 1.5.2 Probable migraine with aura
 - 1.6 Episodic syndromes that may be associated with migraine
 - 1.6.1 Recurrent gastrointestinal disturbance
 - 1.6.1.1 Cyclical vomiting syndrome
 - 1.6.1.2 Abdominal migraine
 - 1.6.2 Benign paroxysmal vertigo
 - 1.6.3 Benign paroxysmal torticollis



Migräne

Diagnostische Kriterien:

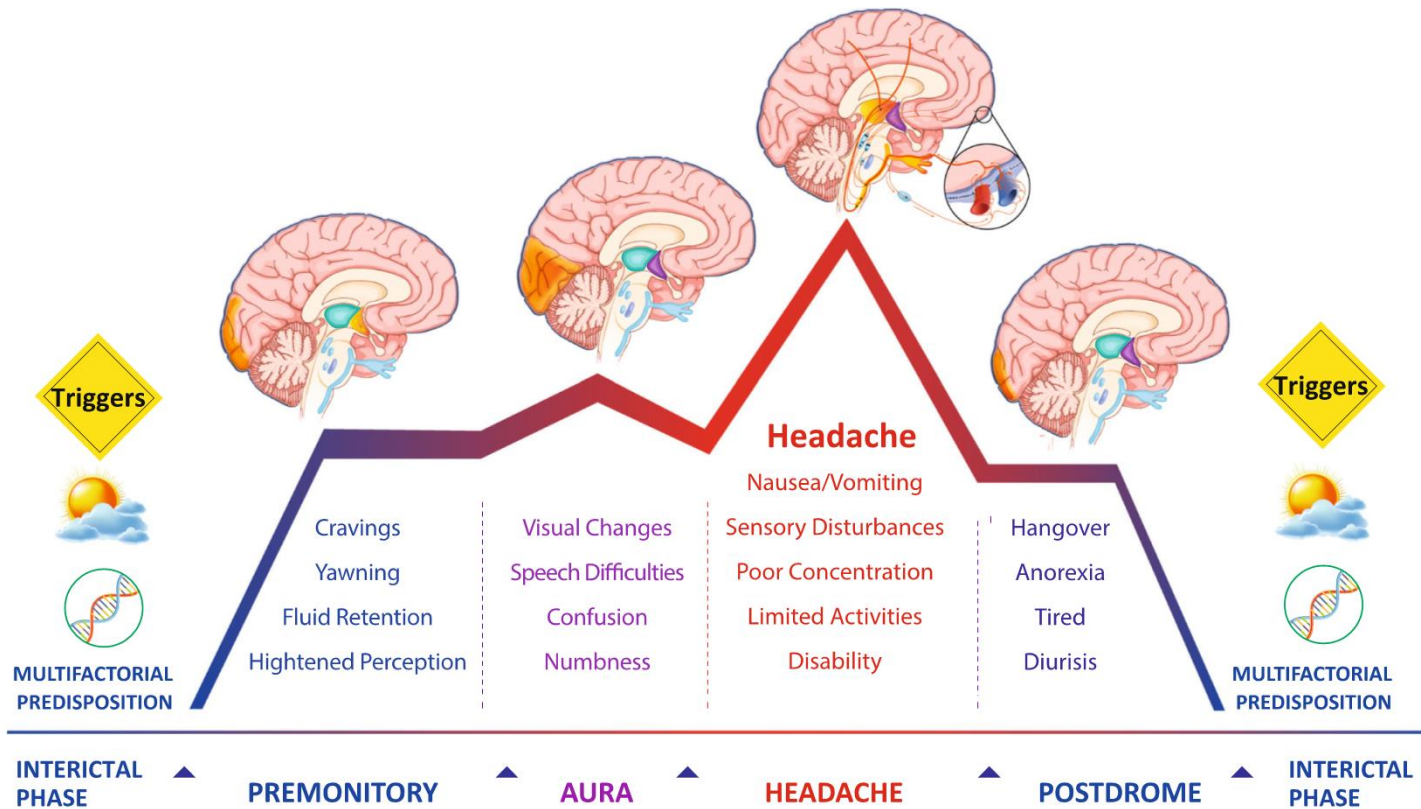
- A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen
- B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4 bis 72 Stunden anhalten
- C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf:
 1. einseitige Lokalisation
 2. pulsierender Charakter
 3. mittlere oder starke Schmerzintensität
 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten
- D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:
 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 2. Photophobie und Phonophobie

Spannungskopfschmerz

Diagnostische Kriterien:

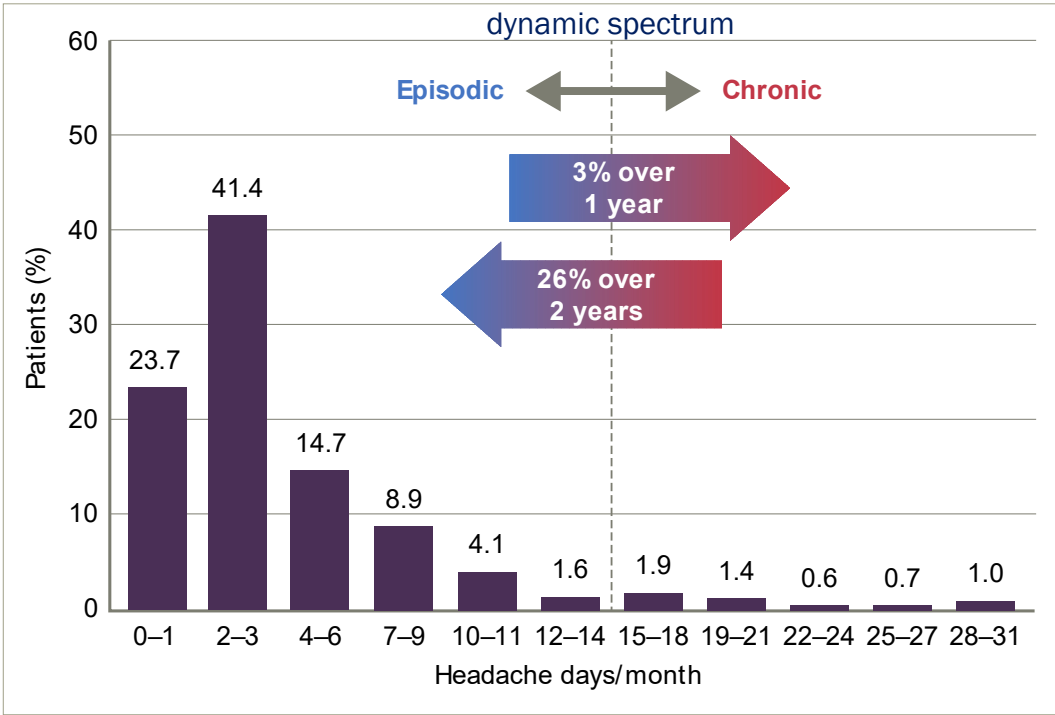
- A. Mindestens 10 Kopfschmerzattacken, die im Durchschnitt weniger als einmal im Monat auftreten (<12 Kopfschmerztage pro Jahr) und die Kriterien B bis D erfüllen.
- B. Die Kopfschmerzdauer liegt zwischen 30 Minuten und Tagen.
- C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden Charakteristika auf:
 1. Beidseitige Lokalisation
 2. Schmerzcharakter drückend oder beengend, nicht pulsierend
 3. Leichte bis mittlere Schmerzintensität
 4. Keine Verstärkung durch körperliche Routineaktivität wie Gehen oder Treppensteigen
- D. Beide der folgenden Punkte sind erfüllt:
 1. Fehlen von Übelkeit oder Erbrechen
 2. Es darf entweder eine Photophobie oder eine Phonophobie, nicht jedoch beides vorhanden sein

All the Phases of a Migraine Attack Are Impactful



Andreou AP, Edvinson L, J Headache Pain (2019) 20:117

Frequency of headache days in migraine patients – Migraine transformation



Data source: Bigal M, Krymchantowski AV, Lipton RB, 2008;¹⁶ Blumenfeld AM et al., 2011;⁸ Manack A et al., 2011.¹¹



Unterscheidung der Migräne

episodisch

chronisch

niederfrequent

hochfrequent


≥ 15 Tage / Mo

≥ 8 bis 14 Tage / Mo



Indikation für die med. Prophylaxe

- **≥ 3 Migräneattacken** pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen
- Migräneattacken, die **regelmäßig länger als 72 Stunden** anhalten
- Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den oben gegebenen Empfehlungen zur **Akuttherapie** (inkl. Triptanen) **nicht ansprechen**
- Patienten, welche die **Nebenwirkungen** der Akuttherapie nicht tolerieren können
- bei **Zunahme der Attackenfrequenz** und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als 10 Tagen im Monat
- bei **komplizierten Migräneattacken** mit beeinträchtigenden (z.B. hemiplegischen) und/oder langanhaltenden Auren
- Bei **menstrueller Migräne** (Kurzzeitprophylaxe z.B. mit Naratriptan)



The recent EHF definition of resistant and refractory migraine was designed to raise awareness of patients who suffer from difficult-to-treat migraine

Two categories of difficult-to-treat migraine are recognised in a consensus published by the EHF:

Resistant migraine

- Failure/Contraindication to **≥3 drug classes** of preventives
- Suffering **≥8** debilitating headache days/month for **≥3 consecutive months** without improvement
- Definition can be based on a review of medical charts

Refractory migraine

- Failure/Contraindication to **all classes** of the available preventives
- Suffering **≥8** debilitating headache days/month for **≥6 consecutive months**
- Chart review is insufficient: observation of **≥6 months** is needed, as well as completed diaries



Neue Bezeichnungen primärer Endpunkte in Studien

New:

change from baseline in the **mean number of migraine days per month (MMD)**

(e.g. Goadsby PJ et al., *N Engl J Med* 2017 Nov 30;377(22):2123-2132)

mean change from baseline in the **average number of headache days** (defined as days in which headache pain lasted ≥ 4 consecutive hours and had a peak severity of at least a moderate level or days in which acute migraine-specific medication [triptans or ergots] was used to treat a headache of any severity or duration)

(e.g. Silberstein SD et al., *N Engl J Med* 2017 Nov 30;377(22):2113-2122)

mean change from baseline in the number of **Monthly Migraine Headache Days (mMHD)**

(e.g. Stauffer VL et al., *JAMA Neurol* 2018 Sep 1;75(9):1080-1088)

percentage of patients with a **$\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ decrease in monthly migraine days**

(e.g. Dodick DW et al., *Cephalalgia* 2019 Aug;39(9):1075-1085)

change in **migraine-specific medication treatment days (MSMD)**

(e.g. Goadsby PJ et al., *Neurology*. 2020;95:e469-e479)

outcome measures on patient functioning, **disability, QoL** and **health status** in episodic or chronic migraine

(e.g. Tepper SJ et al., *Clin Drug Investig* 2022 Mar;42(3):263-275)

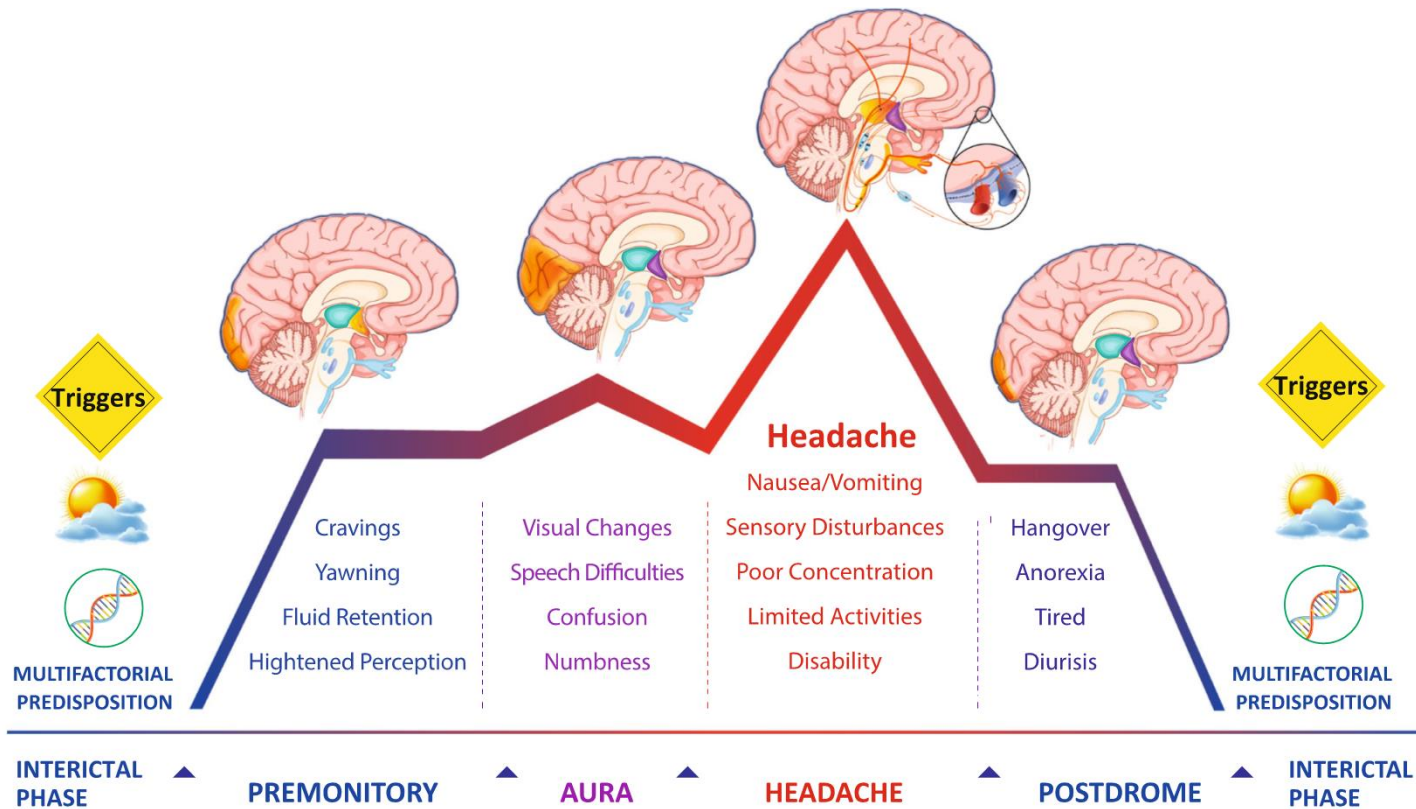
outcome measures on **difficult-to-treat-migraine**

(e.g. Ferrari MD et al., *Lancet*. 2019 Sep 21;394(10203):1030-1040)

outcome measures on **migraine interictal burden (MIBS)**

(e.g. Lampl C et al., in preparation)

All the Phases of a Migraine Attack Are Impactful



Andreou AP, Edvinson L, J Headache Pain (2019) 20:117



New drugs – new hope ?

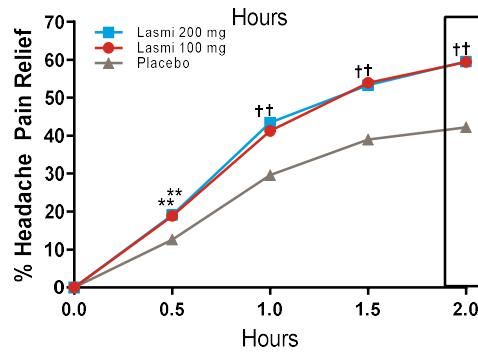
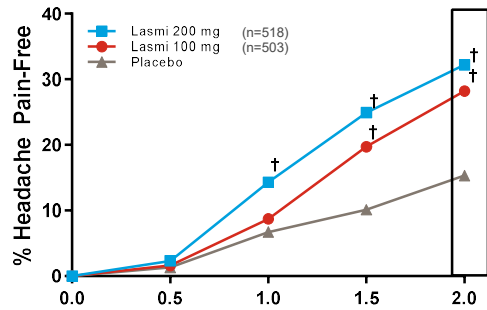
5-HT_{1F}-receptor-agonist (Ditans)

CGRP – antagonist (Gipants)

Anti-CGRP (r) monoclonal antibodies

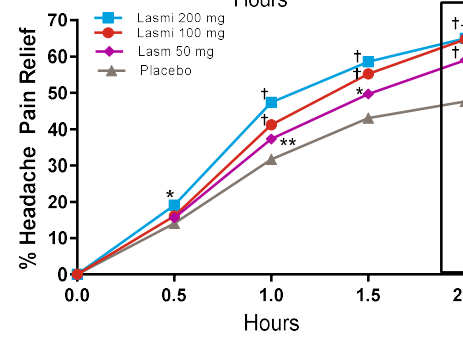
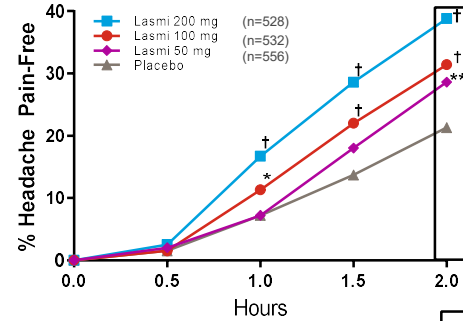
Lasmiditan (Reyvow®)

SAMURAI



†p < .001, **p < .01, *p < .05 versus placebo, Abbreviations: mITT=modified intent to treat

SPARTAN



Summary of clinical trials on „gepants“

Acute Medications	Study (Reference)	Phase	Pain Freedom at 2 h (%)	Absence of MBS at 2 h (%)	Total % of AEs
Rimegepant	[15]	II	75 mg: 31.5 150 mg: 32.9 300 mg: 29.7 Placebo: 15.3	* 52.3 * 44.7 * 51.4 * 28.1	7 6 5 7
	Study 301 [16]	III	75 mg: 19.2 Placebo: 14	36.6 27.7	12.6 10.7
	Study 302 [17]	III	75 mg: 19.6 Placebo: 12	37.6 25.4	17.1 14.2
	Study 303 [18]	III	75 mg: 21 Placebo: 11	35 27	13.2 10.5
Ubrogepant	[19]	IIb	100 mg: 25.5 Placebo: 8.9	60.8 42	24.5 20.4
	ACHIEVE I [20]	III	50 mg: 19.2 100 mg: 21.2 Placebo: 11.8	38.6 37.7 27.8	9.4 16.3 12.8
	ACHIEVE II [21]	III	25 mg: 20.7 50 mg: 21.8 Placebo: 14.3	34.1 38.9 27.4	9.2 12.9 10.2
Zavegepant	[22]	II/III	10 mg: 22.5 20 mg: 23.1 Placebo: 15.5	41.9 42.5 33.7	13.5 16.1 3.5
Preventive Medications	Study (Reference)	Phase	Change in MPM (Days)		Total % of AEs
Rimegepant	[23]	III	75 mg every other day: -4.3 Placebo: -3.5		36 36
Atogepant	[24]	IIIb/III	10 mg QD: -4		18
			30 mg QD: -3.76		21
			60 mg QD: -3.55		23
			30 mg BD: -4.23		21
			60 mg BD: -4.14		26
Placebo: -2.85		16			

Ajona DM et al., J Clin Med 2022; 11: 1656

MBS: most bothersome symptom. AEs: adverse events. MMD: mean monthly migraine/probable migraine days. * MBS was not utilized in this study, and we present data on phonophobia at 2 h.

CGRP- mABS – results from phase 3 clinical trials for prevention of EM

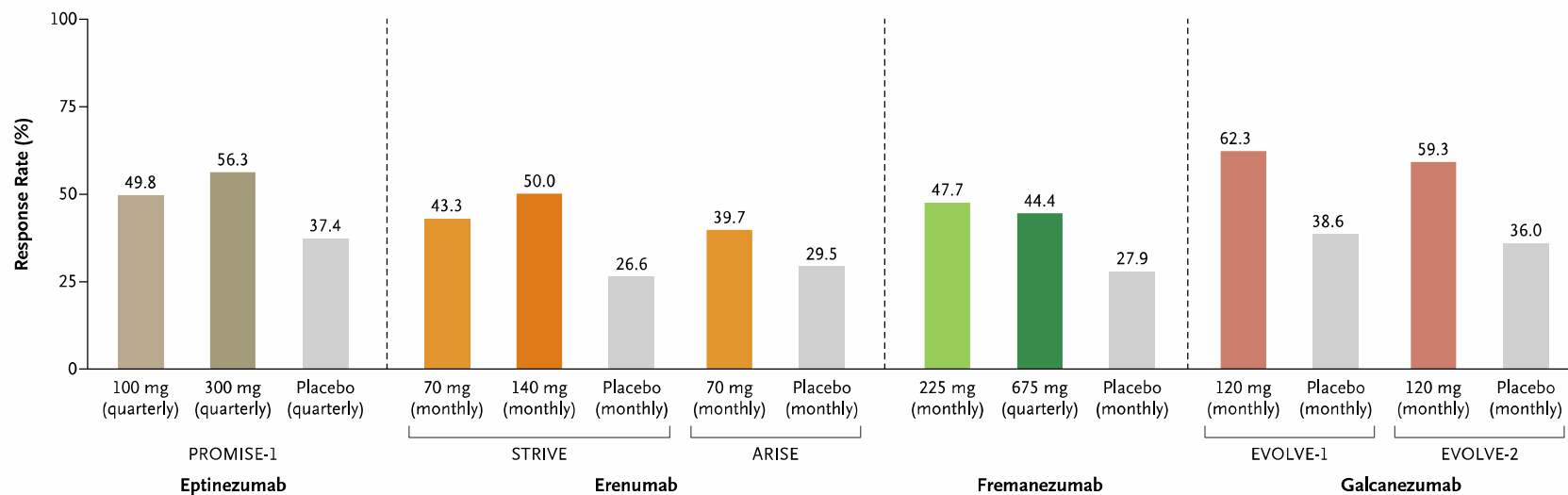


Figure 3. Response Rates in Phase 3 Randomized Trials of Monoclonal Antibodies against CGRP or Its Receptor for Prevention of Episodic Migraine.

The response rate was defined as the proportion of patients with at least a 50% reduction in the number of migraine days per month from baseline to the time of assessment. The time of assessment for each trial was as follows: PROMISE-1 (Prevention of Migraine via Intravenous Eptinezumab Safety and Efficacy 1),⁷⁰ weeks 1 through 12; STRIVE,⁶⁴ weeks 13 through 24; ARISE,⁷² weeks 9 through 12; the fremanezumab trial,⁶⁶ weeks 1 through 12; and EVOLVE-1 (Evaluation of LY2951742 in the Prevention of Episodic Migraine 1)⁶⁸ and EVOLVE-2,⁷³ months 1 through 6. In EVOLVE-1 and EVOLVE-2, patients received a loading dose of 240 mg of galcanezumab, followed by 120 mg per month.



Die Migräne Pipeline

- Ditans
 - Lasmiditan, Akuttherapie, seit Okt 2019 (Reyvow®)
- Gepants
 - Ubrogepant, Akuttherapie, seit Dez 2019 (Ubrelyv®)
 - Rimegepant, Akut- und Prophylaxe, seit Feb 2020 (Vydura®)
 - Vazegepant, nasal spray, Akuttherapie, Zulassung in EU?
 - Atogepant in der Migräneprävention, Zulassung in EU?
- Monoklonale Antikörper gegen das CGRP – Erenumab (Aimovig®), Fremanezumab (Ajovy®), Galcanezumab (Emgality®), Eptinezumab (Yepti®)



Zusammenfassung

- Die neue Klassifikation der Migräne bringt Vorteile bei Studien
- Kann uns helfen teure Medikamente bei der ÖGK refundiert zu bekommen
- Trägt zum besseren Verständnis der Chronifizierung bei
- zeigt, dass wir früher mit einer Prophylaxe beginnen müssen