

The Northern Neuroscience Centre
Chiang Mai University

NNC CMU

Emerging Therapy in Primary Headache

Surat Tanprawate, MD, FRCP(T), MSc(Lond.)
Director of Chiang Mai Headache Study Group
Chiang Mai University

The Northern Neuroscience Centre
Chiang Mai University

NNC CMU

The Journal of Headache and Pain

Steiner et al. The Journal of Headache and Pain (2018) 19:17
<https://doi.org/10.1186/s10194-018-0846-2>

EDITORIAL

Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice?

Timothy J. Steiner^{1,2*}, Lars J. Stovner^{1,3}, Theo Vos⁴, R. Jensen⁵ and Z. Katsarava^{6,7}

Keywords: Headache disorders, Migraine, Tension-type headache, Medication-overuse headache, Burden of disease, Disability, Public health, Global Burden of Disease study, Global Campaign against Headache

Open Access

CrossMark

ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition

Secure | <https://www.ichd-3.org>

Apps | Neurology Journal | English | Google | Popular | Imported From Safari | Web | Business | Personal | Medical creative

IHS CLASSIFICATION ICHD-3

Search ...

PART I

The Primary Headaches

Primary headaches are disorders by themselves. They are caused by independent pathomechanisms and not by other disorders. Examples are migraine, tension-type headache or cluster-headache

Home

International Classification for Headache Disorder (ICHD-III) is now available online

The Northern Neuroscience Centre
Chiang Mai University

NNC CMU

Emerging & Trends

- Emerging Novel therapy
- Not very new, but current trends
- Not new for the world, but new for us

Apply into the clinical practice!

Chronic Migraine, Medication Overuse Headache and Emerging Therapy in Thailand

The Northern Neuroscience Centre
Chiang Mai University

NNC CMU

MOH (ICHD-III)

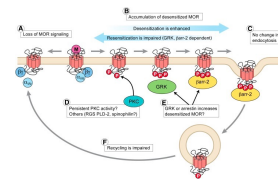
Diagnostic criteria:

- Headache occurring on ≥ 15 days/month (depended on medication) in a patient with a pre-existing headache disorder
- Regular overuse for >3 months of one or more drugs that can be taken for acute and/or symptomatic treatment of headache
- Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

ICHD-III (2018)

Hyperalgesia occurs with both acute and chronic opioid administration in humans

- Intra-operative opioids associated with increase post-operative pain
- Opioid treatment for orthopaedic conditions associated with hyperalgesia
- Hyperalgesia reported both in pain patients and opioid addicted patient without reported pain condition



William JT et al. Pharmacol Rev 2013;65:223-254

Guignard B et al. Anesthesiology 2000;93:409-417
Hay JL et al. J Pain 2008

Hina N et al. Eur J Anes 2015;32:255-261
Hooten WM et al. Pain 2015;156:1145-1152

The Northern Neuroscience Centre
Chiang Mai University

NNC CMU

Opioid use is associated with reduced efficacy of other migraine therapies

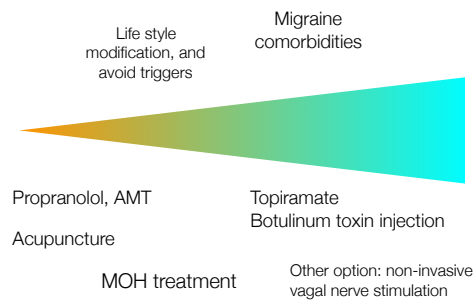
- Recent prior opioid associated with significantly reduced efficacy of the migraine-specific acute therapy rizatriptan

Ho TW et al. Headache 2009;49:395-403

The Northern Neuroscience Centre
Chiang Mai University

NNC CMU

Chronic migraine therapy



ARCH Chiangmai 2015

International Headache Society

5th ARCH "Challenges in Headache Disorder" Jan, 31-Feb, 1, 2015

5th ARCH in Chiang Mai

Thai FDA approved Botulinum toxin type A for Chronic Migraine (Feb 2015)

Poster Highlight

Case discussion

Min Kyung Cho, Korea

Iran Shamsoddin, Thailand

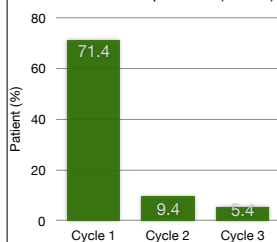
Shirley Sze Hui, Singapore

Laurence A. DiStefano, Philippines

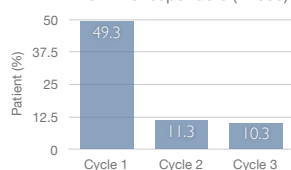
PREEMPT pooled data Response to BOTOX by treatment cycle

155-195 U of BTx injection for CM

Freq of headache day > 30% first time responders (n=688)



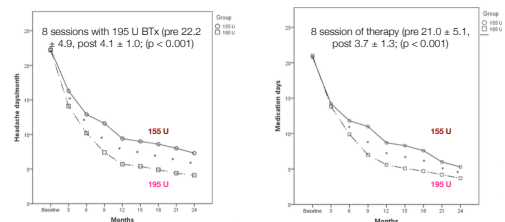
Freq of headache day > 50% first time responders (n=688)



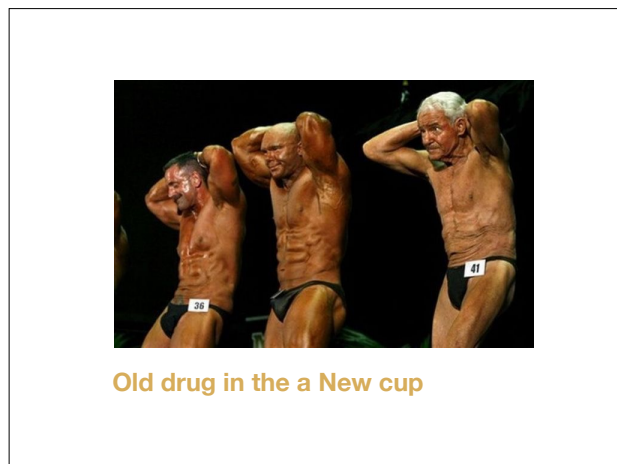
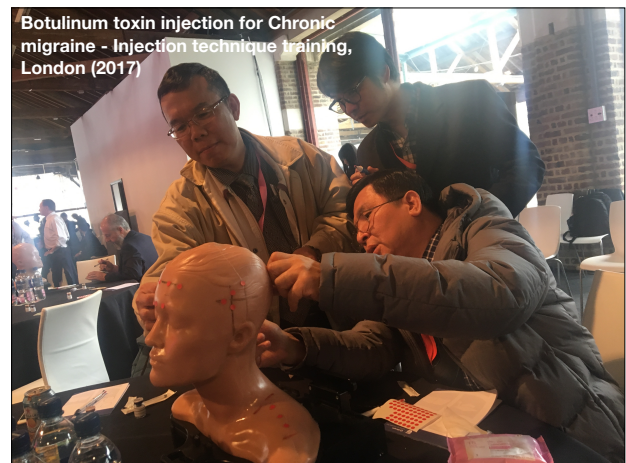
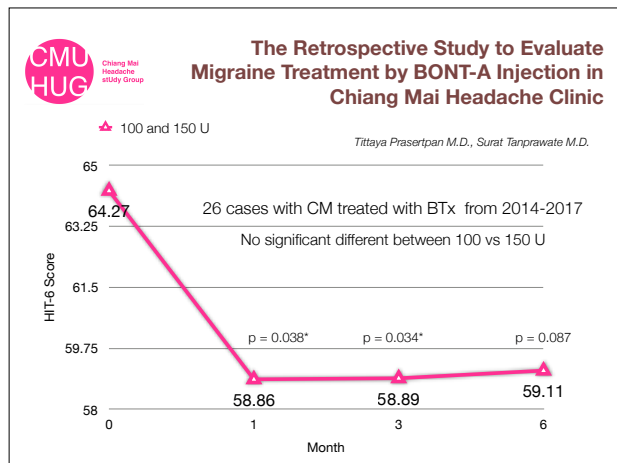
Dodick et al. Cephalalgia 30(7) 804-814

Real world experience of BTx for MOH (155 U vs 195 U)

- 2 years follow-up CM with MOH treated with Btx 155 (n=132) vs 195 U (n=195)



Negro et al. The J of Headache and Pain 2016 17:1



ประกาศบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2561 เพิ่มยาใหม่ 31 รายการ

Wed, 2018-01-17 09:27 -- hfocus

เมื่อวันที่ 4 มกราคม 2561 พล.อ.ฉัตรชัย สาริกัลยะ รองนายกรัฐมนตรี ในฐานะประธานกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ ได้ลงนามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2561 (ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมที่ 4) โดยให้ยกเลิกประกาศ คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2560 ลงวันที่ 25 เมษายน 2560 และให้ใช้รายการยาในบัญชีแนบท้ายประกาศฯ เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทั้งนี้ ให้มีผลบังคับใช้นับตั้งแต่วันถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ส่วนที่แปด บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2561 ที่รายการยาที่มีการปรับปรุงเพิ่มจากบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2560 ดังนี้

ลำดับ	ชื่อสามัญ	ชื่อการค้า	รูปแบบยา	ปริมาณ	ยี่ห้อ
4.7.3.1	Drugs for acute migraine attack				
4.	Dihydroergotamine mesilate	ยากลุ่ม	sterile sol (เฉพาะ 1 mg/ml)		เจียโนไซ
					1. ใช้สำหรับรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลัน ชนิดรุนแรง (status migrainosus)
					2. ใช้สำหรับรักษาอาการปวดศีรษะจากการใช้ยา (medication overuse headache หรือ rebound headache) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐาน
					3. ใช้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านประสาทวิทยา

พจนานุกรม ฉบับราชบัณฑิตยสถาน พ.ศ. ๒๕๕๔

ค้นหาแบบทั่วไป ค้นหาตามหมวดอักษร อยุ่ในการค้นหาคำศัพท์ ข้อมูลอื่น ๆ

ระบบค้นหา

คำศัพท์:

☐ ค้นหาแบบมีเงื่อนไข

ผลการค้นหา "ก่ำพริ้ว"

ก่ำพริ้ว ๑

[พริ้ว] น. เดี่ยวหนึ่งที่เป็นผิวชั้นนอกสุดของผลไม้บางชนิด เช่น ส้มเขียวหวาน เป็นต้น

ก่ำพริ้ว ๒

[พริ้ว] ว. ใช้ตัวหรือมารดาเสียงแต่เด็ก (ใบ) หมายถึง ร่างสุรางค์เมื่อยตัว เช่น สดอจะสีสุกสุก ลามมาเป็น ก่ำพริ้ว เจ้าแม่โศภนารัตน์ เมธา (๑๐), (กลอน) ใช้เป็น ก่ำพริ้ว กิมิ เช่น เจ้าละละเอื้อไว้ ก่ำพริ้วคนเดียว (๑๐).

ก่ำพริ้ว ๓

ว. ๕ ไม่ดี.

The Northern Neuroscience Centre
Chiang Mai University

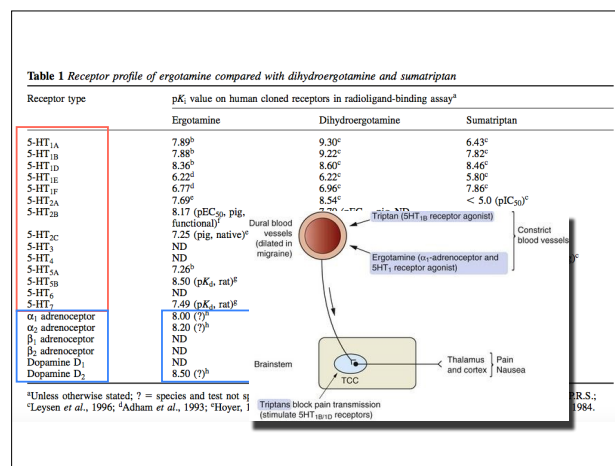
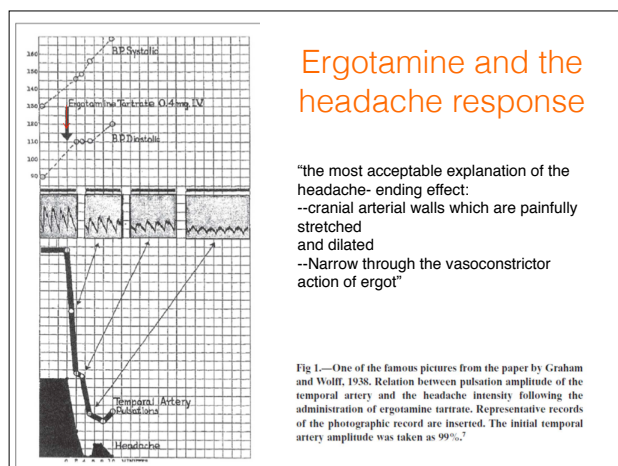
NNC CMU

ยากลุ่มพริ้ว คือ...

คณะกรรมการยาได้นิยามคำว่า "ยากลุ่มพริ้ว" ไว้ว่า

- “ยาที่มีความจำเป็นต้องใช้เพื่อวินิจฉัย บรรเทา บำบัด ป้องกัน หรือรักษาโรคที่พบได้น้อย หรือโรคที่เป็นอันตรายร้ายแรง หรือโรคที่ก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานอย่างต่อเนื่อง หรือยาที่มีอัตราการใช้ต่ำ โดยไม่มียาอื่นมาใช้ทดแทนได้ และมีปัญหาการขาดแคลน”

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข



The Northern Neuroscience Centre
Chiang Mai University

NNC CMU

Dihydroergotamine (D.H.E.)

Ergotamine

Dihydroergotamine

IV or IM or Nasal
 0.5, 1 mL
 Indication: acute treatment of migraine, episodic cluster headache, refractory migraine, MOH
 1 mL iv up to 3 mL in 24 hours
 Half-Life: 10 hours (compare to 2 hrs for ergotamine)
 Onset: < 5 min
 Duration: 8 hours

Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine

Article abstract—For patients with chronic intractable headache, we compared a new treatment and a traditional one. Fifty-five patients (36 dependent on ergotamine, analgesics, diazepam, or corticosteroids) were given IV dihydroergotamine (DHE) and metoclopramide every 8 hours. Fifty-four age- and sex-matched patients (38 drug-dependent) were given diazepam intravenously every 8 hours. Forty-nine of the 55 DHE-treated patients became headache-free within 48 hours, and 39 of them sustained benefits in a mean follow-up of 16 months. In contrast, 7 diazepam-treated patients became free of headache within 3 to 6 days, and 31 had improved somewhat in 10 days. Repetitive IV DHE helps to terminate cycles of intractable migraine.

NEUROLOGY 1986;36:995-997

Neil H. Raskin, MD

- Raskin NH, first studied DHE to terminate chronic continuous migraine
- 109 chronic headache (included rebound headache) patients, 55 with DHE and 54 with IV diazepam

Neil H. Raskin, MD
 UCSF Medical Center

The Northern Neuroscience Centre
Chiang Mai University

CMU

Table 1. Results of treatment

	55 DHE-treated patients	54 diazepam-treated patients
Headache-free	49	7
>50% improved	0	31
No substantial benefit	6	16

Table 2. Long-term results

	55 DHE-treated patients*	54 diazepam-treated patients
Headache-free	17	5
Occasional headaches (<monthly)	19	10
Headache 1-2 X monthly	9	10
Headache > weekly	4	15
Constant headache	6	14

* Kendall's tau = 0.35 (p < 0.001). Raskin NH (1986) *Neurology*

The Northern Neuroscience Centre
Chiang Mai University

CMU

DHE infusion Protocol

- Admission**
 - Check any complication medicine (triptans, 5-HT_{1B/1D} receptor agonists to be discontinued)
 - Vital sign recording: HR, BP, RR, T, O₂ sat, upon admission and then prior to each DHE dose
- Baseline**
 - EKG, Weight, Lab (CBC, Electrolyte, Glucose, Mg, PO₄, PT/PTT, INR, UPT (for woman))
- Potential side effects/adverse events**
 - NV, leg cramp, limb pain, chest discomfort, abdominal cramp, diarrhea, paresthesia
 - Cardiovascular effects: vasospasms, tachycardia, bradycardia, hypertension
- Contraindication**
 - PAD, CAD, CVD, Uncontrolled HT, liver and renal impairment, pregnancy

DHE infusion Protocol

U

- Dose: DHE iv (> 16 y.o. or wt. >50)
- Pretreat with Ondansetron 4 mg iv q 8 hrs, 30 min before each DHE infusion
- DHE infusion Day
 - D1: First dose: 0.5 mg in 100 mL of NSS over 1 hour. If well tolerated, escalate dosing as follows:
 - Second dose, 8 hours later: 0.75 mg in 250 mL of NSS over 1 hour
 - D2-5: 3rd and subsequent doses: 1 mg in 250 mL NSS over 1 hour q 8 hrs for 10 doses with the goal cumulative total dosage of 11.25 mg(+/- 1mg)

NNC CMU

Long-term follow-up study repetitive DHE infusion in CDH and MOH

- 174 inpatients overused ergotamine, analgesics and triptans Inpatient repetitive IV DHE protocol (1991-1996; interviewed on 1996)
- Follow-up: intensity, frequency, acute medication use

DHE protocol consists of (Raskin protocol)

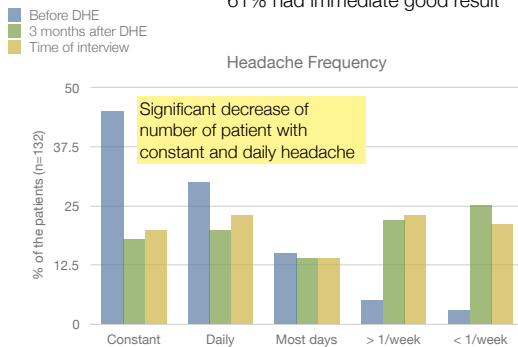
- (1) cessation of all analgesic and ergot medications
- (2) 10 to 20 mg of metoclopramide IV thirty minutes prior to each DHE dose
- (3) 0.5 to 1.0 mg of DHE through saline infusion over twenty minutes with the times of DHE administration are standardized at 0730h, 1200h, 1800h, 2400h.

Pringsheim T and Howse D Can. J. Neurol. Sci 1998; 25: 146-150

Results

NNC CMU

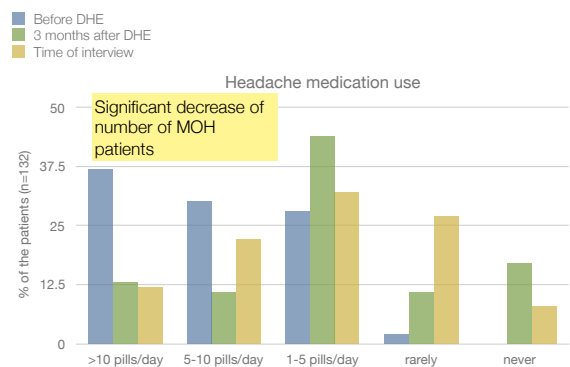
61% had immediate good result



Results

NNC CMU

Headache medication use

eNeura
THERAPEUTICS®

Neuromodulator

FDA approved Neurostimulator for migraine

Transcranial magnetic stimulator (eNeura TMS)
 Transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) (CEFALY)
 Non-invasive vagal nerve stimulator (nVNS, gammaCore)



CLINICAL CORRESPONDENCE

Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy

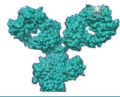
RM Sadler, RA Purdy & S Rahey¹Division of Neurology, QEII Health Sciences Center and Professor Dalhousie University, and ¹Division of Neurology, QEII Health Sciences Center, Halifax, Nova Scotia, Canada

R. Allan Purdy Dalhousie University, Canada

"42 years-old young man with intractable seizures and migraine who underwent vagal nerve stimulation (VNS) as a treatment for his seizure disorder without success but with a rather striking reduction in his migraine attacks."

Cephalalgia, 2002, 22, 482-484

Development of mAbs Against CGRP



mAbs ^[a]	Small Molecules ^[a]
Size ~150 kD	Size <1 kD
Injected or infused	Orally administered
Do not enter cells or cross BBB	Many enter cells and cross BBB
Half-life of 1-4 weeks	Half-life of minutes to hours
Manufactured in tissue culture	Chemically synthesized

- MABs are not filtered by the kidney or excreted intact into urine^[b]
 - Catabolized into peptides and amino acids by reticuloendothelial system

Carden CP, et al. In: Hidalgo ME, et al. eds. *Cancer Drug Discov Dev*. 2011.
Silberstein S, et al. *Headache*. 2015;55:1171-1182.

The Small Molecule CGRP Receptor Antagonists: Gepants

- Acute Treatment of Migraine:
 - Six "gepants" found to be effective in acute migraine treatment: BI44370 TA, MK-3207, olcegepant, telcagepant, rimegepant, and ubrogepant^[a]
- Preventive Treatment of Migraine:
 - Telcagepant and MK-3207 were effective in acute treatment of migraine but when dosed for prevention were associated with elevated transaminase levels in some patients^[a]
- New Gepants in Clinical Development:
 - Ubrogepant in phase 3 trial for acute treatment of episodic migraine^[b]
 - Rimegepant in phase 3 trials in acute treatment of migraine^[c]
 - Atogepant in phase 2/3 trial in episodic migraine prevention^[d]
 - BHV-3500 to be evaluated for migraine prevention^[c]

a. Diener HC, et al. *Lancet Neurol*. 2015;14:1010-1022. b. ClinicalTrials.gov. NCT02867709. c. US Security and Exchange Commission Website. d. ClinicalTrials.gov. NCT02848326.

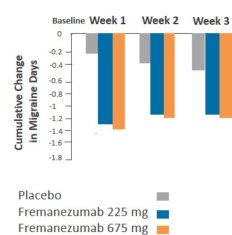
mAbs Targeting the CGRP Pathway

CGRP mAbs	Target	Migraine State	Dosing and Administration
Eptinezumab (humanized)	CGRP peptide or ligand	Episodic and chronic	1 IV dose every 3 mo
Erenumab (fully human)	CGRP receptor	Episodic and chronic	1 SC dose monthly
Fremanezumab (humanized)	CGRP peptide or ligand	Episodic and chronic	1 SC dose monthly or every 3 mo
Galcanezumab (humanized)	CGRP peptide or ligand	Episodic and chronic	1 SC dose monthly

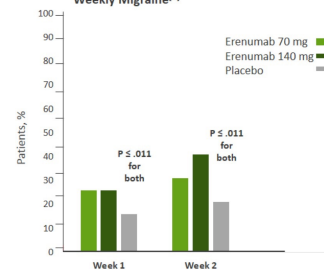
Giamberardino MA, et al. *Intern Emerg Med*. 2016;11:1045-1057.

Anti-CGRP mAbs: Rapid Onset of Action in Episodic and Chronic Migraine

Fremanezumab in High Frequency Episodic Migraine: Reduction in Migraine Days^[a]

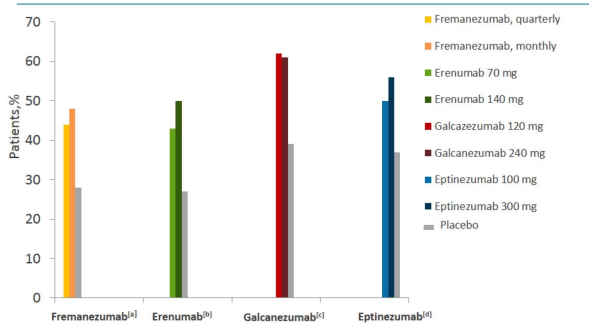


Erenumab in Chronic Migraine: Patients Achieving a 50% or Greater Reduction in Weekly Migraine^[b]



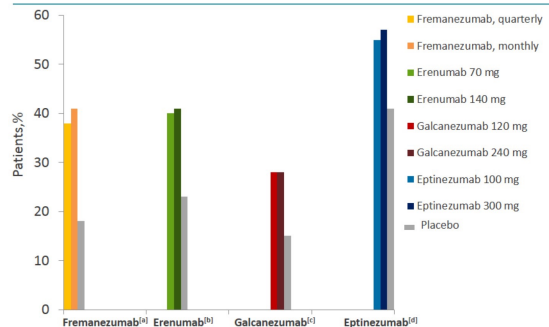
a. Aycardi E, et al. AHS 2017. Abstract IOR05.
b. Tepper SJ, et al. AHS 2017. Abstract PS24.

Anti-CGRP mAbs: 50% Responder Rates in Episodic Migraine



a. Aycardi E, et al. IHC 2017. Abstract PO-01-201. b. Goadsby P, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:e1. c. Stauffer VL, et al. AHS 2017. Abstract PS88LB. d. Globe Newswire [press release]. 2017.

Anti-CGRP mAbs: 50% Responder Rates in Chronic Migraine



a. Aycardi E, et al. AHS 2017. Abstract PO-01-201. b. Tepper SJ, et al. *Lancet Neurol*. 2017;16:425-434. c. PR newswire. [press release] 2017. d. Lipton RB, et al. AHS 2017. Abstract PF 71.

Team

CMU Staff

นพ.สุรัตน์ ต้นประเวช, CMU
ผศ.พญ.นันทพร ตีตยพันธ์, CMU
รศ.พญ.ศิวาพร จันทระกระจ่าง, CMU
นพ.อธิวัฒน์ สุนทรพันธ์, CMU
พญ.อังคณา นิตสสาร, NNC
นพ.ชญาศักดิ์ วันหนึ่งวงศ์, NNC
พญ.ผกามาส ผลภักดี, Sriphat
นพ. อติศักดิ์ กิตติสารเรส, Sriphat

Collaboration

พญ. กนกวรรณ วัชรศักดิ์ศิลป์, BDMS
พญ. ดลพร ยิวศิลป์, BDMS
พญ. พิมพ์ฤทัย ประดิษฐทองงาม, CMR

NNC Staff

CMU-HUG committee
Neurology Resident

