

MIGRÄNE – MEHR ALS KOPFSCHMERZEN

PD Dr. Ruth Ruscheweyh
Ludwig-Maximilians-Universität München

VNR: 2760909012807700012 | Gültigkeit: 28.06.2023 – 28.06.2024

1 EINLEITUNG

In der Klassifikation der internationalen Kopfschmerzgesellschaft (*International Headache Society, IHS*) werden mehr als 240 verschiedene Arten des Kopfschmerzes unterschieden [IHS 2018]. Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten lassen sich Kopfschmerzen in idiopathische (primäre) und symptomatische (sekundäre) Kopfschmerzen einteilen. Zu den häufigsten primären Kopfschmerzen zählen die Migräne und der Spannungskopfschmerz. Laut der *Global-Burden-of-Disease*-Studie aus dem Jahr 2016 ist die Migräne der führende Grund für gesundheitliche Beeinträchtigung (*Years Lived with Disability, YLD*) zwischen dem 15. und 49. Lebensjahr – und somit in der produktivsten Phase des Lebens [GBD 2017]. An den typischen halbseitigen Kopfschmerzattacken der Migräne, die oft mit Übelkeit, Erbrechen, Lärm- und Lichtempfindlichkeit einher-

gehen, leiden weltweit etwa 11 % der erwachsenen Bevölkerung und 7 % der Kinder und Jugendlichen [Stovner et al. 2007].

Migränepatienten sind stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt und zugleich hat die Erkrankung enorme sozioökonomische Auswirkungen. Trotz dieser Krankheitslast sind Migränepatienten in Deutschland unterversorgt und die Behandlungsmöglichkeiten werden nicht bei allen Patienten ausgeschöpft [Katsarava et al. 2018].

In dieser zertifizierten Fortbildung wird ein Überblick über das Krankheitsbild und die sozioökonomische Relevanz der Migräne gegeben und zugleich werden Diagnostik sowie akuttherapeutische und prophylaktische Maßnahmen vorgestellt.

2 PATHOGENESE

Die Migräne ist weltweit mit einer Ein-Jahres- bzw. Lebenszeit-Prävalenz von 11 % bzw. 15 % bei Erwachsenen verbreitet. Frauen sind dabei mit einer Ein-Jahres- bzw. Lebenszeit-Prävalenz von 14 % bzw. 22 %

häufiger betroffen als Männer (6 % bzw. 10 %) [Stovner et al. 2007]. Bei beiden Geschlechtern tritt die Migräne am häufigsten zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr auf. In dieser Lebensphase ist die Prä-

valenz bei Frauen bis zu dreimal höher als bei Männern. Die niedrigste Prävalenz liegt dagegen bei Kindern sowie Personen im Alter von über 60 Jahren vor; in diesen Phasen sind die Geschlechter etwa gleich häufig betroffen (Abbildung 1) [Lipton et al. 2007].

Die genaue Ursache der Migräneerkrankung ist nicht verstanden, jedoch liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine genetische Prädisposition vor. Eine umfangreiche Meta-Analyse aus dem Jahr 2016, die 22 genomweite Assoziationsstudien auswertete, konnte 44 Genvarianten in 38 Loci identifizieren, die mit einem erhöhten Risiko für eine Migräne assoziiert sind. Viele

der identifizierten Genvarianten befinden sich in Genen, die in der Gefäßmuskulatur exprimiert werden, was auf die Bedeutung vaskulärer Faktoren bei der Migräne hindeutet [Gormley et al. 2016].

Neurogene Mechanismen sind ebenfalls gut gesichert und aufgrund der engen Interaktion zwischen beiden wird von einer neurovaskulären Erkrankung gesprochen. Neben einer peripheren (trigeminalen) Aktivierung spielen auch zentralnervöse Mechanismen im Cortex und Hirnstamm mit gestörter Reizverarbeitung bei der Migräne eine Rolle.

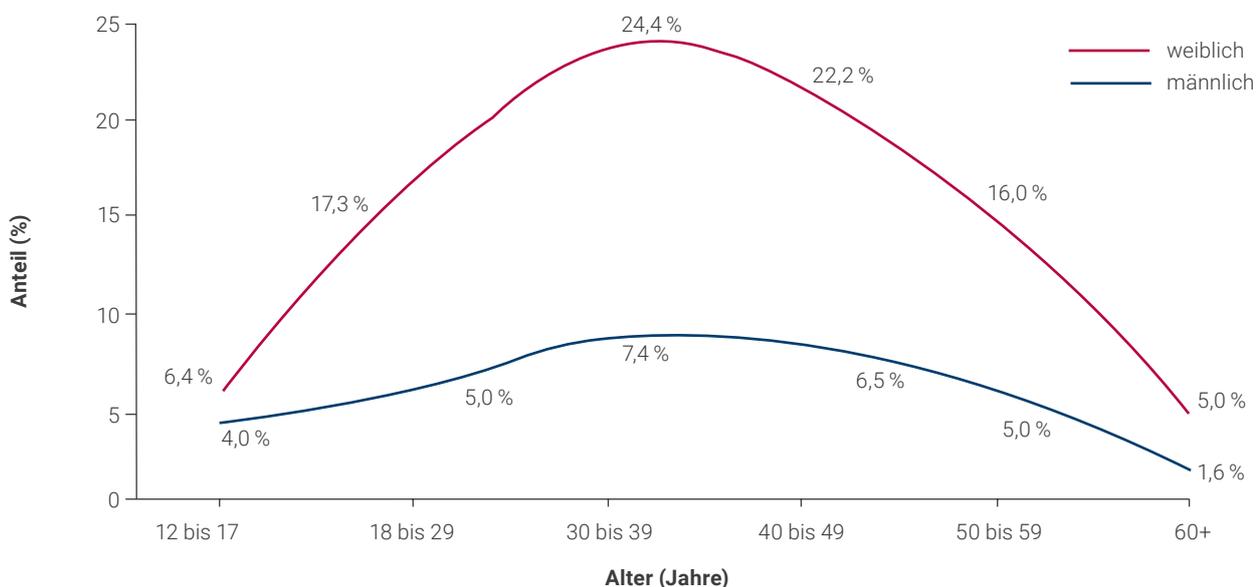


Abbildung 1: Ein-Jahres-Prävalenz der Migräne nach Altersgruppe und Geschlecht; modifiziert nach [Lipton et al. 2007].

Der Migräneschmerz ist mit einer Aktivierung des trigeminovaskulären Systems assoziiert. Es wird vermutet, dass die Ausschüttung von Neurotransmittern wie Substanz P, VIP (*Vasoactive Intestinal Peptide*), PACAP (*Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide*) und CGRP (*Calcitonin Gene-Related Peptide*) im Bereich der hirnversorgenden Gefäße und der Meningen eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie einer Migräneattacke spielt [Goadsby et al. 2017]. Ein Schlüssel-molekül ist dabei das Neuropeptid CGRP, welches einen aussichtsreichen Ansatzpunkt in der Migränebehandlung darstellt [Edvinsson 2018, Karsan und Goadsby 2015].

Neben einer genetischen Disposition wird das Auftreten einer Migräneattacke bei den meisten Patienten durch Trigger- und Umweltfaktoren begünstigt. Stress und Schlafstörungen werden am häufigsten als Auslöser von Migräneattacken angegeben, aber auch Faktoren wie Wetter, Hormonschwankungen, Essen oder Alkoholgenuss können eine Rolle spielen [Pellegrino et al. 2018].

3 FORMEN DER MIGRÄNE

Die Migräne kann in zwei Haupttypen unterteilt werden: Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura. Der Großteil der Migränepatienten (ca. 70 – 80 %) leidet an einer Migräne ohne Aura, ein kleinerer Teil an einer Migräne mit Aura. Viele Patienten mit einer Migräne mit Aura haben aber auch Migräneattacken ohne Aura und damit beide Diagnosen [MacGregor 2016]. Anhand der Häufigkeit der Kopfschmerzen wird zwischen episodischer und chronischer Migräne unterschieden. Bei einer episodischen Migräne beträgt die Anzahl der Kopfschmerztage weniger als 15 Tage pro Monat. Bei der chronischen Migräne liegen dagegen ≥ 15 Kopfschmerztage pro Monat über mindestens drei Monate vor. Bei der chronischen Migräne ist oft nicht mehr jeder Kopfschmerztage migräneartig, es kommen vermehrt Tage mit leichteren Kopfschmerzen und wenig Begleitsymptomen vor. Daher müssen bei einer chronischen Migräne nur an mindestens acht Tagen pro Monat die Diagnosekriterien einer Migräne erfüllt sein oder eine Wirksamkeit von Triptanen bestehen [IHS 2018]. In der Bevölkerung tritt eine chronische Migräne mit einer Prävalenz von 1 – 2 % auf [Buse et al. 2012, Yoon et al. 2012] und betrifft etwa dreimal häufiger Frauen als Männer [Buse et al. 2012].

Üblicherweise entwickelt sich die chronische Migräne aus der episodischen Form, mit kontinuierlicher Zunahme der Häufigkeit der Attacken. Solch eine Kon-

version tritt pro Jahr bei etwa 3 % der Patienten mit einer episodischen Migräne auf [Scher et al. 2003]. Ein Übergang zur chronischen Migräne sollte vermieden werden, da im Vergleich zur episodischen Migräne die Lebensqualität stärker beeinträchtigt wird und das Risiko für Begleiterkrankungen, der Bedarf an medizinischen Ressourcen sowie die Tage mit Arbeitsausfall erheblich ansteigen. Die Identifizierung und Behandlung von Risikofaktoren ist somit unerlässlich. Die wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren, welche mit der Konversion von einer episodischen zu einer chronischen Migräne assoziiert sind, sind ein Übergang zur Akutmedikation [Bigal et al. 2008, Katsarava et al. 2004], eine ineffektive Akuttherapie [Lipton et al. 2015], Adipositas [Bigal und Lipton 2006], Depression [Ashina et al. 2012] und belastende Lebensereignisse wie Scheidung oder Tod des Lebenspartners [Scher et al. 2003]. Nicht beeinflussbare Risikofaktoren sind dagegen ein mittleres Alter, das weibliche Geschlecht sowie ein niedriger Bildungsstand [Buse et al. 2012, Scher et al. 2003].

Die Chronifizierung der Migräne ist reversibel und eine spontane oder medikamentös induzierte Remission ist möglich. Bei etwa 26 % der Patienten mit einer chronischen Migräne entwickelt sich die chronische Migräne innerhalb von zwei Jahren nach Auftreten in die episodische Form zurück [Manack et al. 2011].

4 SYMPTOME DER MIGRÄNE

Typisch für eine Migräne sind anfallsartige, häufig einseitige, pulsierende Kopfschmerzen, die von vegetativen und, bei der Aura, auch von neurologischen Reiz oder Ausfallsymptomen begleitet werden. Während der Migräneattacke findet sich meist eine Zunahme der Kopfschmerzintensität bei bereits leichter körper-

licher Beanspruchung (z. B. Treppensteigen). Oft besteht eine starke Beeinträchtigung während der Attacken. Bei einer Migräneattacke lassen sich vier Phasen unterscheiden, die jedoch nicht immer alle auftreten: die Prodromal-, die Aura-, die Kopfschmerz- sowie die Postdromalphase (Abbildung 2).

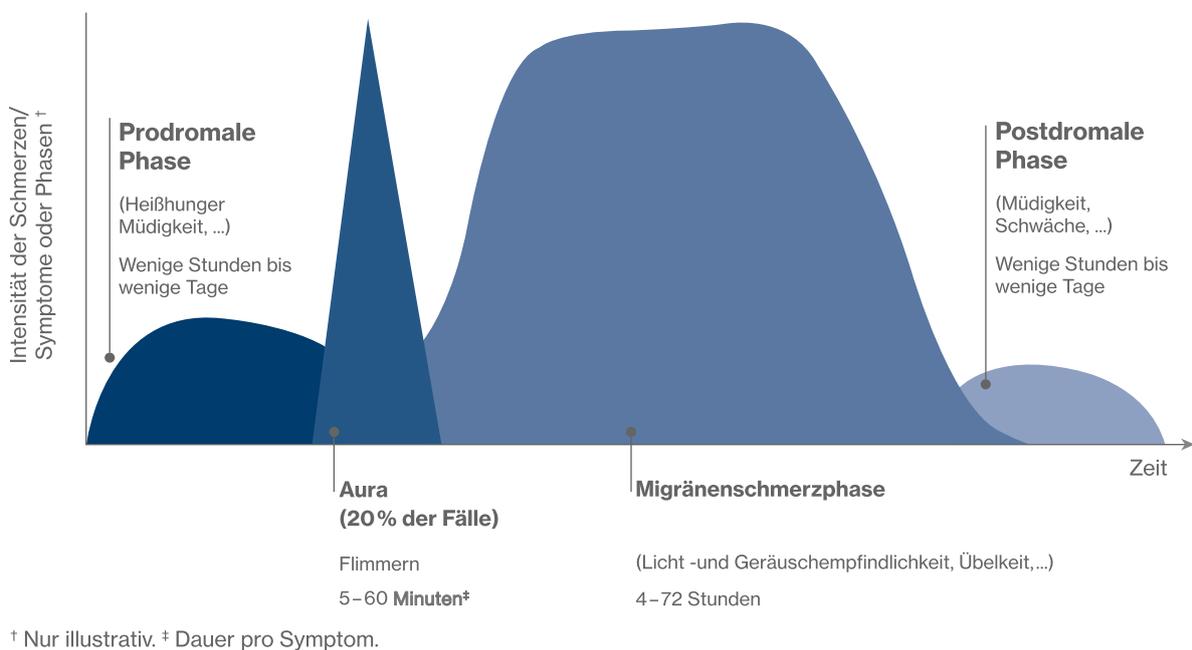


Abbildung 2: Phasen einer Migräne mit den typischen Symptomen; modifiziert nach [Blau 1992].

4.1 PHASEN DER MIGRÄNE

4.1.1 Prodromalphase

Bei etwa 30 % der Attacken treten Vorbotensymptome auf. Die Prodromalphase beginnt Stunden bis Tage vor Beginn der Kopfschmerzen und kann erregende oder hemmende Symptome zeigen. Erregende Symptome können psychisch oder körperlich sein und umfassen z. B. allgemeine Hyperaktivität, psychische Hochgestimmtheit, gesteigerten Appetit, Reizbarkeit,

sensorische Überempfindlichkeit sowie Verdauungsstörungen. Als hemmende Symptome treten z. B. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Depressivität und Konzentrationsschwäche auf. Vegetative Symptome in dieser Phase umfassen Gähnen, Heißhunger, Frieren und Schwitzen. Auch schmerzhafte Verspannungen der Nacken-/Schulterregion werden häufig berichtet. Die Vorbotensymptome sind für die Diagnosestellung meist nicht hilfreich, tragen jedoch zur Belastung durch die Migräne bei [Dodick 2018, Gaul und Diener 2016].

4.1.2 Auraphase

Bei einem Teil der Migränepatienten beginnt die eigentliche Migräneattacke mit transienten fokalneurologischen Symptomen, der sogenannten Aura. Die Auraphase setzt klassischerweise vor den Kopfschmerzen ein und hält pro Symptom 5 – 60 Minuten an. Jedoch ist auch ein Auftreten während der Kopfschmerzen und, insbesondere bei sensiblen und hemiparetischen Auren, eine längere Dauer der Symptomatik möglich. Am häufigsten finden sich visuelle Störungen (Flimmerskotom), seltener Sensibilitäts- und Sprachstörungen und sehr selten Hemiparesen. Eine akute, erstmalige nicht visuelle Aura stellt oft eine diagnostische Herausforderung in der Abgrenzung zum Schlaganfall dar.

4.1.3 Kopfschmerzphase

Der Migränekopfschmerz dauert 4 – 72 Stunden an, ist meist mittelstark bis stark und zeichnet sich – zumindest bei Erreichen starker Kopfschmerzen – oft durch einen pulsierenden, pochenden Charakter aus. Meist tritt der Kopfschmerz einseitig auf, aber auch beidseitige Kopfschmerzen sprechen nicht gegen die Diagnose Migräne. Die Lokalisation ist oft frontotemporal mit Ausstrahlung in andere Regionen des Kopfes. Ein häufiges Merkmal von Migräneschmerzen

ist eine Verschlechterung der Kopfschmerzen, die dann typischerweise auch pochend werden, durch körperliche Routineaktivität [Dodick 2018, Gaul und Diener 2016].

Eine Kombination der Kopfschmerzen mit charakteristischen Begleitsymptomen ist typisch für die Migräne. Häufige Symptome umfassen Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80 %), Erbrechen (40 – 50 %), Lichtscheu (60 %), Lärmempfindlichkeit (50 %) und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10 %) [Dodick 2018, Gaul und Diener 2016].

Für die Diagnose einer Migräne nach den IHS-Kriterien ist eine bestimmte Kombination von Symptomen und Begleiterscheinungen gefordert (Tabelle 1, Seite 7).

4.1.4 Postdromalphase

Nach Abklingen der Kopfschmerzen schließt sich bei vielen Patienten eine Postdromalphase an, die bis zu zwei Tage andauern kann. In dieser Phase berichten Patienten von Erschöpfung, Müdigkeit, Introversion und Abgeschlagenheit sowie Schmerzempfindlichkeit des Kopfes. Viele Patienten benötigen nach der Kopfschmerzphase vermehrten Schlaf, um sich von der Migräneattacke zu erholen [Dodick 2018, Gaul und Diener 2016].

5 BEVÖLKERUNGSMEDIZINISCHE RELEVANZ DER MIGRÄNE

5.1 SOZIOÖKONOMISCHE AUSWIRKUNGEN

Zusätzlich zu den Schmerzen führen eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit mit Angst vor Arbeitsplatzverlust, die Angst vor der nächsten Migräneattacke sowie die Behinderung der sozialen und Freizeitaktivitäten zu einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität der Betroffenen [Agosti 2018]. Laut WHO zählt die Migräne zu den am meisten beeinträchtigenden Erkrankungen überhaupt [WHO 2018].

Eine nicht ausreichend kontrollierte Migräne kann den Alltag der Betroffenen erheblich einschränken und zugleich einen Produktivitätsausfall zur Folge haben. Etwa 46 % der Patienten mit Migräne fehlten in den vergangenen sechs Monaten bei der Arbeit oder in der Schule mit durchschnittlich drei Tagen Abwesenheit und 74 % klagten über eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit. Auch Erholungs- und Freizeitbeschäftigungen können unter der Erkrankung erheblich leiden. 67 % der Betroffenen konnten aufgrund der Migräne Frei-

zeitaktivitäten nicht genießen und 62 % war es nicht möglich, ausreichend Zeit mit Familie oder Freunden zu verbringen [Haag 2004].

Neben den Auswirkungen einer Migräne auf die Betroffenen selbst stellt die Erkrankung durch direkte und indirekte Kosten eine erhebliche volkswirtschaftliche Belastung dar. Jährlich werden in Deutschland für jeden Patienten mit episodischer Migräne 696,12 € und für jeden Patienten mit chronischer Migräne 1.495,20 € aufgewendet (direkte und indirekte Krankheitskosten) [Bloudek et al. 2012]. Eine europäische Studie schätzte im Jahr 2004 die Gesamtkosten durch Migräne in Deutschland auf 879 Mio. €. Der Großteil bezog sich auf indirekte Kosten, z. B. durch Arbeitsplatz- und Produktivitätsausfall [Berg und Stovner 2005]. Es wird jedoch vermutet, dass die tatsächlichen Kosten noch deutlich höher liegen [Evers 2014].

5.2 KOMORBIDITÄT

Migränepatienten weisen ein erhöhtes Risiko für verschiedene Erkrankungen auf. Manche dieser Erkrankungen und ihre Risikofaktoren sollten in der Anamnese gezielt abgefragt werden, da sie diagnostische oder therapeutische Konsequenzen haben können. Im Vergleich zu Patienten mit episodischer Migräne leiden Patienten mit chronischer Migräne noch häufiger an bestimmten somatischen oder psychiatrischen Begleiterkrankungen [Buse et al. 2010].

Eine Meta-Analyse mit Daten von 16 Studien mit fast 400.000 Migräne- und etwa 750.000 Kontrollpatienten untersuchte das Risiko von Migränepatienten für vaskuläre Ereignisse. Die Auswertung zeigte, dass das Risiko der Migränepatienten, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse (*Major Cardiac Cerebrovascular Adverse Event, MACCE*) zu entwickeln, im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant um 42 % erhöht war. Das Schlaganfallrisiko (sowohl ischämisch als auch hämorrhagisch) war um 41 % und das Herzinfarktisiko um 23 % erhöht. Dabei lagen Unterschiede zwischen den verschiedenen Formen der Migräne vor: Patienten mit einer Migräne mit Aura wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Aura

ein um 56 % höheres Risiko für Schlaganfälle auf. Zugleich war bei diesen Patienten die Mortalität um 20 % erhöht [Mahmoud et al. 2018]. Ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Erkrankungen konnte durch eine Studie aus Dänemark bestätigt werden, in der die Daten von mehr als 50.000 Migränepatienten über einen Zeitraum von 19 Jahren mit denen von 500.000 Kontrollen verglichen wurden [Adelborg et al. 2018]. Insbesondere Frauen mit häufiger Migräne mit Aura sollten nach vaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, oraler Kontrazeption, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen und Diabetes befragt werden, sodass die Therapie entsprechend angepasst werden kann.

Neben einem erhöhten Risiko für vaskuläre Erkrankungen ist auch das Risiko für das Auftreten von depressiven Störungen bei Migränepatienten erhöht [Breslau et al. 2000, Breslau et al. 2003]. Die Assoziation ist für eine Migräne mit Aura und insbesondere für Frauen am stärksten [Oedegaard et al. 2006]. Eine niederländische Studie mit etwa 2.600 Patienten zeigte, dass das Risiko für Migränepatienten ohne Aura um 29 % und bei Patienten mit Aura um 70 % im Vergleich zu der Kontrollgruppe erhöht war [Stam et al. 2010]. Da eine bidirektionale Assoziation zwischen Depression und Migräne (insbesondere mit Aura) vorliegt, wird angenommen, dass die Erkrankungen auf gemeinsame genetische Faktoren zurückzuführen sind [Stam et al. 2010, Yang et al. 2016].

Die Migräne (insbesondere mit Aura) ist zudem mit dem Auftreten einer Epilepsie assoziiert. Auch zwischen diesen Erkrankungen liegt eine bidirektionale Assoziation vor und es werden gemeinsame genetische Faktoren vermutet [Bigal et al. 2003, Le et al. 2011, Winawer und Connors 2013].

5.3 AKTUELLE VERSORGUNGSSITUATION VON MIGRÄNEPATIENTEN IN DEUTSCHLAND

Trotz hoher Krankheitslast der Migräne mit individuellem Leiden der Betroffenen und gesellschaftlichen ökonomischen Auswirkungen sind Migränepatienten in Deutschland noch immer unterversorgt. Die Er-

krankung ist zudem unterdiagnostiziert. Einer amerikanischen Studie zufolge haben lediglich 56 % der Migränepatienten jemals eine ärztliche Diagnose erhalten [Diamond et al. 2007].

Eine europäische Studie zeigt, dass in Deutschland 12,8 % der Migränepatienten einen Allgemeinmediziner und nur 6,4 % einen Facharzt konsultieren. Lediglich 11 % der Betroffenen erhalten eine Behandlung mit Triptanen, obgleich die Substanzen bei einem deutlich größeren Anteil indiziert wären. Obwohl 38,5 % der Betroffenen mehr als fünf Attacken pro Monat angaben, wurden nur 2,4 % mit einer Prophylaxe behandelt [Katsarava et al. 2018]. Etwas optimistischere Zahlen ergaben sich aus einer Befragung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) aus dem Jahr 2016 in Deutschland.

Es zeigte sich, dass Ärzte insgesamt etwa 43 % und Fachärzte etwa 57 % der bei ihnen vorstelligen Migränepatienten zu vorbeugenden Maßnahmen beraten haben. Allerdings ist nur etwa die Hälfte der Menschen mit Kopfschmerzen überhaupt zum Arzt gegangen. Insgesamt erhielten nur etwa 22 % der Migränepatienten mit 4 – 14 Kopfschmerztagen/Monat tatsächlich eine medikamentöse Migräneprophylaxe [DMKG 2018].

Da die leitliniengerechte medikamentöse Versorgung derzeit nicht voll ausgeschöpft wird, ist bei Umsetzung der Empfehlungen der Leitlinie mit einer Steigerung der direkten Kosten zu rechnen, die jedoch wahrscheinlich in einer dies mehr als ausgleichenden Senkung der indirekten Kosten resultieren würde [Evers 2014].

6 DIAGNOSTIK

Um die Migräne optimal behandeln zu können, ist zunächst eine korrekte Diagnosestellung anhand der aktuellen Diagnosekriterien der IHS (*International Classification of Headache Disorders 3*, ICHD-3 aus dem Jahr 2018) entscheidend (Tabelle 1) [IHS 2018]. Die Diagnose wird klinisch anhand der Anamnese und klinisch-neurologischen Untersuchung des Patienten gestellt. Sind die Diagnosekriterien der ICHD-3 erfüllt und ist der klinisch-neurologische Befund unauffällig, so muss keine weitere Diagnostik durchgeführt wer-

den. Liegt jedoch eine ungewöhnliche Klinik vor (z. B. Donnerschlagkopfschmerz, relevante Änderung der Kopfschmerzcharakteristika bei bekannten primären Kopfschmerzen, neu aufgetretener Kopfschmerz beim älteren Patienten, Fieber, Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung), so sollte zur weiteren Abklärung eine gezielte Zusatzdiagnostik eingesetzt werden, die je nach Klinik z. B. bildgebende Verfahren, eine Liquorpunktion und weitere Labordiagnostik beinhalten kann [Diener et al. 2022].

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der CAPS-Phänotypen; modifiziert nach [Kuemmerle-Deschner 2012, Welzel und Kuemmerle-Deschner 2021]. CAPS: Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom, ICHD-3: *International Classification of Headache Disorders 3*.

A.	Mindestens fünf Attacken, die die Kriterien B – D erfüllen
B.	Kopfschmerzattacken, die unbehandelt oder erfolglos behandelt 4 – 72 Stunden andauern
	Der Kopfschmerz zeigt mindestens zwei der folgenden Charakteristika:
C.	<ul style="list-style-type: none"> • Einseitige Lokalisation • Pulsierender Charakter • Mittlere oder starke Schmerzintensität • Verstärkung durch oder Vermeidung von körperlichen Routineaktivitäten (z. B. Gehen oder Treppensteigen)
	Während der Kopfschmerzen besteht mindestens eines der folgenden Begleitsymptome:
D.	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit und/oder Erbrechen • Photo- und Phonophobie
E.	Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose

7 THERAPIE DER MIGRÄNE

Die drei Säulen der Migränetherapie sind: Akuttherapie, nichtmedikamentöse Prophylaxe und medikamentöse Prophylaxe. Während eine Akuttherapie bei fast allen Patienten notwendig ist, richtet sich die Prophylaxe nach der Häufigkeit und Schwere der Attacken [Diener et al. 2022].

7.1 MEDIKAMENTÖSE AKUTTHERAPIE

Zur Akuttherapie der Migräne stehen verschiedene Medikamente wie einfache Analgetika, nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) oder Triptane (5-HT_{1B/1D}-Agonisten) zur Verfügung, die unter Berücksichtigung der Anfallsstärke, der Begleiterkrankungen sowie möglicher Wechselwirkungen mit der Begleitmedikation eingesetzt werden können. Ziel der Akuttherapie ist eine deutliche Besserung innerhalb von zwei Stunden, sodass Aktivitäten wiederaufgenommen werden können. Kopfschmerzfreiheit lässt sich nicht bei jedem Patienten erreichen. Die Wirkung der Akuttherapie ist besser bei frühzeitiger Einnahme [Freitag et al. 2008, Goadsby et al. 2008, Lanteri-Minet et al. 2010], dies ist aber im Einzelfall gegen die Gefahr eines Medikamentenübergebrauchs abzuwägen (siehe unten). Opioid- und Benzodiazepine sollen nicht zur Akuttherapie der Migräneattacke eingesetzt werden [Diener et al. 2022].

Leichtere und mittelstarke Migräneattacken sollten zunächst mit NSAR (z. B. Ibuprofen, Acetylsalicylsäure [ASS]), bei Kontraindikationen mit einfachen Analgetika (z. B. Paracetamol, Metamizol) behandelt werden. Auch bei einem Teil der Patienten mit schweren Migräneattacken sind diese Medikamente ausreichend [Diener et al. 2022, Rabbie et al. 2013, Saguil und Herness 2014].

Bei starken Migräneattacken und bei Patienten, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit NSAR oder einfachen Analgetika ansprechen, sollten Triptane versucht werden [Diener et al. 2022]. Man geht von einer überlegenen Wirksamkeit von Triptanen gegenüber NSAR bei akuten Migräneattacken aus [Cameron et al. 2015, Ferrari et al. 2001, Thorlund et al. 2017]. Insgesamt stehen auf dem deutschen Markt sieben

Triptane zur Verfügung: Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan. Naratriptan, Almotriptan und Sumatriptan sind auch rezeptfrei in der Apotheke erhältlich. Prinzipiell sollten zunächst die oralen Präparate zum Einsatz kommen. Für sehr starke Attacken, frühmorgendliche Attacken mit bereits starker Intensität beim Erwachen sowie Attacken mit ausgeprägter Übelkeit und nicht ausreichender Wirkung der oralen Triptane stehen Zolmitriptan als Nasenspray und Sumatriptan subkutan als starke und schnell wirksame Medikamente zur Verfügung. Eine subkutane Gabe von Sumatriptan zeigt dabei mit zehn Minuten den schnellsten Wirkungseintritt bei akuten Migräneattacken [Tfelt-Hansen 1993]. Sumatriptan subkutan ist auch in der 3-mg- statt 6-mg-Dosis erhältlich, was für viele Migräneattacken wahrscheinlich ausreichend und besser verträglich ist [Cady et al. 2017]. Die Kombination eines Triptans mit einem lang wirkenden NSAR (z. B. Naproxen 500 – 1.000 mg) führt zu besserer und längerer Wirksamkeit und kann bei ungenügender Wirkung einer Triptan-Monotherapie versucht werden [Law et al. 2016]. Aufgrund der vasokonstriktiven Wirkung sollten Patienten mit schwerwiegenden (kardio-/zerebro-) vaskulären Erkrankungen oder unkontrolliertem Bluthochdruck keine Triptane erhalten [Diener et al. 2022]. In manchen Situationen, z. B. in der Abgrenzung vom Spannungskopfschmerz, kann die Wirkung von Triptanen helfen, die Verdachtsdiagnose einer Migräne zu erhärten. Es ist aber zu beachten, dass nicht jede Migräne auf Triptane anspricht und dass auch andere Kopfschmerzen, z. B. der Clusterkopfschmerz und sogar sekundäre Kopfschmerzen wie bei Subarachnoidalblutung, auf Triptane ansprechen oder ansprechen können [Rosenberg und Silberstein 2005].

Ein Teil der Patienten berichtet nach initialer Wirkung eines Schmerzmittels oder Triptans von einem Wiederkopfschmerz, meist nach einigen Stunden oder am nächsten Tag [Ferrari 1999]. Dies ist ein Zeichen der nachlassenden Wirkung der eingenommenen Dosis bei weiterbestehender Migräneattacke. War ein Triptan initial wirksam und kehren die Kopfschmerzen im Verlauf wieder, kann das Triptan frühestens nach zwei Stunden erneut eingenommen werden. Alter-

nativ kann bereits initial eine Kombinationstherapie mit Triptan und Naproxen erfolgen (siehe Seite 8) oder ein länger wirksames Triptan zum Einsatz kommen (z. B. Naratriptan oder Frovatriptan).

In der Akuttherapie von Migränepatienten mit häufigen Kopfschmerzen ist darauf zu achten, einen Übergebrauch der Akutmedikation („Medikamentenübergebrauch“) zu vermeiden, da dieser zu einer Chronifizierung (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen/Monat) beitragen oder diese aufrecht erhalten kann. Dies bezeichnet man dann als „Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch“ [Diener et al. 2018]. Jeder Patient mit Migräne sollte über die Problematik des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch und die empfohlenen Obergrenzen der Einnahme der Akutmedikation (max. 14 Tage/Monat bei Einnahme nur von einfachen Analgetika und/oder NSAR; max. 9 Tage/Monat bei Einnahme von Triptanen, bei Kombinationsanalgetika oder wechselnder Einnahme verschiedener Präparate) aufgeklärt werden. Eine Überschreitung dieser Grenze in einem einzelnen Monat ist hierbei unkritisch, da der Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch sich über längere Zeit ausbildet (in der Klassifikation sind drei Monate genannt; auch dies stellt wahrscheinlich die Untergrenze dar [IHS 2018]). Ein Medikamentenübergebrauch ist insbesondere bei der chronischen Migräne ein häufiges Problem und betrifft dort bis zu 50 % der Patienten. Wenn Edukation und Einführung einer nichtmedikamentösen und medikamentösen Migräneprophylaxe nicht zu einer Beendigung des Medikamentenübergebrauchs führen, ist in diesem Fall eine Pause der Akutmedikation anzuraten, die ambulant oder teilstationär, in schweren Fällen auch stationär erfolgen kann [Diener et al. 2018].

Zur Behandlung von starker Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Migräneattacke können Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon eingesetzt werden [Diener et al. 2022, Saguil und Herness 2014, Tfelt-Hansen 2017]. Hierbei ist zu beachten, dass Akutmedikamente wie Triptane nicht nur auf den

Migränekopfschmerz, sondern auch auf die Begleitsymptome wie Übelkeit wirken, sodass die zusätzliche Gabe von Antiemetika auch bei Übelkeit nicht immer notwendig ist. Von einer generellen Kombination von Antiemetika mit Schmerzmitteln bzw. Triptanen zur Verbesserung der Schmerzmittel-Aufnahme bei Migräneattacken wird inzwischen abgeraten [Diener et al. 2018]. Zu Dimenhydrinat liegen keine guten Daten für die Therapie von Übelkeit während der Migräneattacke vor.

Zudem wurden vor Kurzem Lasmiditan und Rimegepant von der *European Medicines Agency* (EMA) zugelassen (Lasmiditan ist zum Stand 3/2023 in Deutschland bereits verfügbar, Rimegepant noch nicht) [Diener et al. 2022]. Lasmiditan ist ein Agonist am 5-HT_{1F}-Rezeptor und als solcher den Triptanen ähnlich, hat aber keine vasokonstriktive Wirkung. Die Substanz ist liquorgängig, entsprechend kommt es relativ häufig zu zentralnervösen Nebenwirkungen wie Schwindel und Benommenheit. Lasmiditan kann eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen gegen den Einsatz von Triptanen bestehen [Diener et al. 2022]. Rimegepant ist ein *Small-Molecule*-Antagonist am CGRP-Rezeptor, der seine Wirksamkeit bei der Therapie der akuten Migräneattacke gezeigt hat [Moreno-Ajona et al. 2020]. Rimegepant kann bei Patienten eingesetzt werden, bei denen Analgetika oder Triptane nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden [Diener et al. 2022].

Die Gepante Ubrogapant und Zavegepant sind bereits in den USA als Akutmedikamente zugelassen. Tierexperimentelle Studien geben Hinweise darauf, dass Gepante möglicherweise keinen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch auslösen [Navratilova et al. 2020], hier sind aber sicher die klinischen Erfahrungen abzuwarten. Da CGRP-Rezeptor-Antagonisten nicht zu einer direkten Vasokonstriktion führen, hofft man, dass diese Substanzen auch bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen sicher einsetzbar sind. Hier gibt es allerdings aus tierexperimentellen Studien noch Vorbehalte [Mulder et al. 2020, Diener et al. 2022].

7.2 PROPHYLAXE DER MIGRÄNE

Eine medikamentöse Prophylaxe der Migräne ist indiziert, wenn besonderer Leidensdruck, eine Einschränkung der Lebensqualität oder das Risiko eines Medikamentenübergebrauchs vorliegen. Weitere in der Leitlinie vorgeschlagene Kriterien sind z. B. drei oder mehr Migräneattacken pro Monat, welche die Lebensqualität beeinträchtigen, Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten, sowie Attacken, die auf die empfohlene Akuttherapie (inkl. Triptane) nicht oder nicht ausreichend ansprechen. Durch eine medikamentöse Prophylaxe soll die Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken reduziert und zugleich das Auftreten von Kopfschmerzen durch Medikamentenübergebrauch verhindert werden. Die medikamentöse Prophylaxe soll immer mit nichtmedikamentösen Maßnahmen kombiniert werden (z. B. regelmäßiger aerober Ausdauersport, Entspannungsverfahren, ggf. kognitive Verhaltenstherapie, Biofeedback) [Kropp et al. 2017]. Patienten mit einer erheblich eingeschränkten Lebensqualität sollen zusätzlich Verfahren der psychologischen Schmerztherapie erhalten. Die nichtmedikamentöse Migräneprophylaxe kann oder sollte ggf. auch allein eingesetzt werden, z. B. bei leichteren Fällen, bei Wunsch des Patienten nach nichtmedikamentöser Behandlung, bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen der medikamentösen Migräneprophylaxe, in besonderen Situationen (z. B. Schwangerschaft, bei Kindern und Jugendlichen) sowie bei deutlichen, nichtmedikamentös adressierbaren psychosozialen Auslösefaktoren der Migräne wie z. B. Stress und gleichzeitig bestehenden ungenügenden Fähigkeiten zur Stressbewältigung [Diener et al. 2022]. Zu beachten ist aber, dass auch in diesen Fällen eine Verlaufskontrolle (z. B. nach drei Monaten) erfolgen soll und bei unzureichendem Ansprechen die Notwendigkeit und Möglichkeit einer zusätzlichen medikamentösen Migräneprophylaxe reevaluiert werden sollte. Bei Patienten, die eine medikamentöse Prophylaxe ablehnen oder von dieser allein keine ausreichende Besserung haben, können auch nichtinvasive Neurostimulationsverfahren eingesetzt werden [Diener et al. 2022]. In schweren, therapierefraktären Fällen oder im Idealfall bereits bei solchen mit Risikofaktoren für eine Chronifizierung sollte eine koordinierte, multimodale Kopfschmerzbehandlung auf Grundlage des bio-psycho-sozialen

Schmerzmodells im ambulanten, teilstationären oder stationären Setting erfolgen [Gaul et al. 2016].

Eine Migräneprophylaxe ist laut Leitlinie dann als wirksam einzustufen, wenn die Anzahl der Kopfschmerztage um $\geq 50\%$ reduziert wird [Diener et al. 2022], wobei bei schwer betroffenen, v. a. bei chronischen Migränepatienten auch eine Besserung um 30 % als Erfolg gewertet werden kann [Ruscheweyh et al. 2018, Diener et al. 2022]. Bei Einführung einer neuen Prophylaxe sollte daher ein Kopfschmerzkalendar geführt werden. Auch eine Verbesserung in den Beeinträchtigungsscores *Migraine Disability Assessment Score* (MIDAS; $> 30\%$ bei einem Ausgangswert über 20) oder *Headache Impact Test* (HIT-6; um mindestens 5 Punkte) belegt die Wirksamkeit. Zusätzlich sollte der Erfolg einer prophylaktischen Therapie auch anhand der Zunahme der Lebensqualität und Funktionsfähigkeit im Alltag beurteilt werden.

Die Wirkung der Betablocker Metoprolol und Propranolol, des Kalziumantagonisten Flunarizin, des Antikonvulsivums Topiramat sowie des Antidepressivums Amitriptylin zur Migräneprophylaxe ist durch randomisierte kontrollierte Studien belegt [Jackson et al. 2015]. Explizit zur Prophylaxe einer chronischen Migräne mit oder ohne Übergebrauch von Schmerzmitteln haben Onabotulinumtoxin A und Topiramat ihre Wirksamkeit erwiesen, wobei auch die anderen Migräneprophylaktika zum Einsatz kommen können [Aurora et al. 2014, Diener et al. 2007, Jackson et al. 2012, Silberstein et al. 2013]. Die Wahl des medikamentösen Prophylaktikums richtet sich nach der Häufigkeit der Attacken (episodisch vs. chronisch), den Begleiterkrankungen und den individuellen Bedürfnissen des Patienten. Häufige, die Therapieentscheidung beeinflussende Komorbiditäten oder Umstände sind die depressive Verstimmung (Amitriptylin günstig, Topiramat ungünstig, Flunarizin kontraindiziert), Übergewicht (Topiramat günstig, Amitriptylin und Flunarizin ungünstig), Asthma bronchiale (Betablocker meist kontraindiziert), orthostatische Hypotension oder Bradykardie (Betablocker ungünstig), Schlafstörungen (Amitriptylin günstig) sowie Kinderwunsch oder Schwangerschaft (Betablocker und Amitriptylin nach Abwägung prinzipiell möglich). Die Leitlinie listet noch weitere Präparate mit geringerer Evidenz zur Migräneprophylaxe, die in be-

stimmten Konstellationen zusätzliche Therapieoptionen bieten können, z. B. Venlafaxin, Opipramol, Lisinopril und Candesartan sowie Magnesium. Die meisten der oben genannten Präparate werden langsam eindosiert [Diener et al. 2022]. Auf eine ausreichende Dosierung und Dauer der medikamentösen Prophylaxe (zwei Monate nach Erreichen der Zieldosis oder der maximal tolerierten Dosis) vor Beurteilung des Erfolgs ist zu achten. Bei therapierefraktärer chronischer Migräne kann Onabotulinumtoxin A nach dem PREEMPT-(*Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*-) Schema in einer Dosierung von 155 – 195 Einheiten eingesetzt werden. Nach Empfehlung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft kann dies zum Einsatz kommen, wenn 2 – 3 orale Migräneprophylaktika nicht erfolgreich waren, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert sind [Ruscheweyh et al. 2018]. Bei Erfolg wird die Behandlung zunächst alle drei Monate wiederholt, im Verlauf dann eine Ausdehnung auf längere Intervalle versucht.

Trotz der zahlreichen Optionen für die medikamentöse Migräneprophylaxe findet man nicht für jeden Patienten ein gut wirksames und verträgliches Medikament. Eine amerikanische Studie mit mehr als 8.500 Patienten mit chronischer Migräne machte deutlich, dass die Adhärenz bei der Einnahme einer oralen prophylaktischen Medikation eher gering ist und im Laufe der Zeit weiter abnimmt. Bereits nach sechs Monaten lag die Adhärenz nur bei 26 – 29 %, nach zwölf Monaten war diese noch weiter auf 17 – 20 % gesunken. Die Autoren der Studie vermuten, dass die geringe Adhärenz durch Nebenwirkungen und/oder unzureichende Wirksamkeit der prophylaktischen Präparate zu erklären ist [Hepp et al. 2015]. Es ist aber zu erwähnen, dass auch die Patientenführung durch den Arzt hier sicher eine entscheidende Rolle spielt. Jedenfalls verdeutlichen diese Daten die Notwendigkeit für neue Therapieoptionen, die in der Migräneprophylaxe eine gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit bieten. Auch ein schneller Wirkeintritt wäre für die Motivation der Patienten zur Verwendung der Prophylaxe ein großer Vorteil.

Hier bieten die monoklonalen Antikörper mit Ansatz am CGRP-*Pathway* Vorteile, die als erstmals pathophysiologisch begründete Therapieoption in der Mi-

gräneprophylaxe seit Ende 2018 bzw. Mitte 2019 in Deutschland zur Verfügung stehen. Es werden Antikörper gegen CGRP (Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab) von denen gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) unterschieden. Erenumab, Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab sind in Europa zur Behandlung von Patienten mit mindestens vier Migränetagen im Monat zugelassen und haben schnell einen festen Platz im therapeutischen Arsenal gefunden. Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab werden subkutan appliziert, in Abständen von vier Wochen (Erenumab) bzw. einem Monat (Fremanezumab und Galcanezumab) oder drei Monaten (Fremanezumab), und liegen als Injektions-Pen vor (Fremanezumab auch als Fertigspritze), sodass die Patienten die Injektion selbst vornehmen können. Eptinezumab steht als Infusion zur Verfügung, die alle zwölf Wochen gegeben wird. Die Antikörper haben ihre Wirksamkeit bei episodischer und chronischer Migräne mit und ohne Medikamentenübergebrauch gezeigt [Charles und Pozo-Rosich 2019, Deng et al. 2020, Edvinsson 2018]. Für alle Substanzen liegen auch Daten vor, die die Wirksamkeit bei Patienten zeigen, die auf 2 – 4 Standard-Migräneprophylaktika nicht angesprochen haben. Zudem konnte in einer direkten Vergleichsstudie gezeigt werden, dass Erenumab im Vergleich zu Topiramaten in der Migräneprophylaxe wirksamer – mehr Probanden erreichten mit Erenumab eine mindestens 50%ige Reduktion der monatlichen Migränetage – und besser verträglich war [Reuter et al. 2022]. Die entsprechenden Studien waren die Grundlage für die Anerkennung eines Zusatznutzens in den jeweiligen Patientengruppen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Die CGRP-(Rezeptor-)Antikörper zeichnen sich außerdem durch eine schnell einsetzende Wirkung aus, ein signifikanter Gruppenunterschied zu Placebo findet sich bereits in der ersten Woche. In der Tat ist die oft schnelle Wirkung ein großer Vorteil in der Motivation der Patienten. Allerdings gibt es auch Patienten mit späterem Wirkeintritt, sodass die Leitlinie dementsprechend eine Therapiedauer von vier bis zwölf Wochen bis zur Beurteilung der Wirksamkeit bei der Prophylaxe der episodischen Migräne empfiehlt. Bei der chronischen Migräne kann ein Ansprechen auch noch nach fünf bis sechs Monaten beobachtet werden. Gemäß Zulassung ist der Behandlungserfolg nach drei Monaten bzw. bei Eptinezumab nach sechs

Monaten zu überprüfen. In der Regel werden Antikörper, wie auch alle weiteren Substanzklassen mit Ausnahme von Flunarizin, bei guter Wirksamkeit je nach Schwere der Migräne zwischen 9 und 24 Monaten angewendet, bevor ein Auslassversuch durchgeführt werden kann [Goßrau et al. 2022].

Neben dem schnellen Wirkungseintritt ist das günstige Nebenwirkungsprofil ein weiterer Vorteil der Antikörper. Nebenwirkungen sind insgesamt selten und selten schwer. Am häufigsten sind Lokalreaktionen, Obstipation, Überempfindlichkeitsreaktionen und Muskelschmerzen, diskutiert werden auch Bluthochdruck und (selten) entzündliche Erkrankungen. Auch die Sicherheit ist nach den bisher vorliegenden Daten sehr gut, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Medikamente erst seit wenigen Jahren auf dem Markt bzw. in klinischer Testung sind. Aus pathophysiologischen Erwägungen sollten Patienten mit schweren vaskulären Erkrankungen nicht mit den CGRP-(Rezeptor-)Antikörpern therapiert werden; diese Gruppen waren auch in den Studien ausgeschlossen. Weitere Hinweise zur Therapie mit den CGRP-(Rezeptor-)Antikörpern bei besonderen Patientengruppen finden sich in der aktuellen Leitlinie [Diener et al. 2022].

Die Verordnungs- und Erstattungsfähigkeit regelt die jeweilige bundesweite Praxisbesonderheit für die verschiedenen CGRP-Antikörper. So sollen Fremanezumab und Galcanezumab gemäß des vom G-BA anerkannten Zusatznutzens nur bei Patienten, die auf alle vier bzw. fünf Standard-Migräneprophylaktika (Betablocker, Amitriptylin, Topiramaten und Flunarizin, bei chronischer Migräne zusätzlich Onabotulinumtoxin A) nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder

für eine Therapie mit diesen Substanzen nicht geeignet sind, verordnet werden. Für Eptinezumab läuft das Verfahren aktuell noch (3/2023). Der CGRP-Rezeptor-Antikörper Erenumab kann aufgrund einer bundesweiten Praxisbesonderheit bereits ab einer Vortherapie budgetneutral verordnet werden. Es empfiehlt sich, die Vortherapien schriftlich zu dokumentieren und den Therapieerfolg mittels Kopfschmerzkalender nachzuweisen. Insgesamt sind die CGRP-(Rezeptor-)Antikörper insbesondere aufgrund der guten Verträglichkeit und meist schnellen Wirkung eine deutliche Bereicherung in der Migräneprophylaxe.

Für die Prophylaxe der episodischen Migräne ist in Europa (Stand 03/2023, aber in Deutschland noch nicht verfügbar) der CGRP-Rezeptor-Antagonist Rimegepant („*Small Molecule*“ im Gegensatz zu den großen Antikörpern) zugelassen. Rimegepant weist eine gute Verträglichkeit auf und eignet sich für Patienten, bei denen die klassischen Migräneprophylaktika nicht wirksam sind, nicht vertragen wurden oder Kontraindikationen bestehen. Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko oder kardiovaskulären Erkrankungen sollte Rimegepant jedoch nicht zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden [Croop et al. 2021, Diener et al. 2022].

Weitere Optionen zur Migräneprophylaxe befinden sich in Entwicklung, z. B. zeigt auch Atogepant, ein weiterer Vertreter der Substanzklasse der *Small-Molecule*-CGRP-Rezeptor-Antagonisten, Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe [Ailani et al. 2021, Croop et al. 2021, Goadsby et al. 2020]. Atogepant wurde in den USA bereits im März 2021 zur Migräneprophylaxe zugelassen und befindet sich in Europa derzeit im Zulassungsverfahren.

8 FAZIT

Weltweit leiden hunderte Millionen Menschen an der primären Kopfschmerzform Migräne, die durch meist einseitige, pulsierende Kopfschmerzen und Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen sowie Licht- und Lärmempfindlichkeit charakterisiert ist. Man geht davon aus, dass für die Migräneerkrankung eine genetische Prädisposition vorliegt und bestimmte Trigger und Umweltfaktoren wie z. B. Stress und Schlafstörungen das Auftreten einer Migräneattacke begünstigen können. Die Migräne ist mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität assoziiert und hat enorme sozioökonomische Auswirkungen. Trotz der erheblichen Krankheitslast sind Migränapatienten in Deutschland noch immer unterversorgt.

Migränapatienten sollten individuell entsprechend der Häufigkeit und Schwere der Erkrankung behandelt werden. Eine wirksame Akuttherapie mit NSAR, einfachen Analgetika oder Triptanen sollte nach zwei Stunden zu einer deutlichen Besserung führen. Liegen häufige, beeinträchtigende Migräneattacken vor, sollten nicht medikamentöse und medikamentöse prophylaktische Maßnahmen begonnen werden. Dafür stehen nach dem heutigen Stand neben den klassischen Prophylaktika (Betablocker, Amitriptylin, Topiramid und Flunarizin) und Onabotulinumtoxin A auch innovative Therapieansätze wie gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor gerichtete Antikörper zur Verfügung. Weitere Therapeutika wie CGRP-Rezeptorantagonisten (Gepante) befinden sich in der Zulassung.

9 LITERATUR

- Adelborg K**, Szepligeti SK, Holland-Bill L, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018;360:k96
- Ailani J**, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N Engl J Med* 2021;385(8):695 – 706
- Agesti R**. Migraine burden of disease: from the patient's experience to a socio-economic view. *Headache* 2018;58 Suppl 1:17 – 32
- Ashina S**, Serrano D, Lipton RB, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain* 2012;13(8):615 – 24
- Aurora SK**, Dodick DW, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand* 2014;129(1):61 – 70
- Berg J**, Stovner LJ. Cost of migraine and other headaches in Europe. *Eur J Neurol* 2005;12 Suppl 1:59 – 62
- Bigal ME**, Lipton RB, Cohen J, et al. Epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav* 2003;4 Suppl 2:S13 – 24
- Bigal ME**, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* 2006;67(2):252 – 7
- Bigal ME**, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48(8):1157 – 68
- Blau JN**. Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet* 1992;339(8803):1202 – 7
- Bloudek LM**, Stokes M, Buse DC, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain* 2012;13(5):361 – 78
- Breslau N**, Schultz LR, Stewart WF, et al. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology* 2000;54(2):308 – 13
- Breslau N**, Lipton RB, Stewart WF, et al. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003;60(8):1308 – 12
- Buse DC**, Manack A, Serrano D, et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(4):428 – 32
- Buse DC**, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and socio-demographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012;52(10):1456 – 70
- Cady RK**, Munjal S, Cady RJ, et al. Randomized, double-blind, crossover study comparing DFN-11 injection (3 mg subcutaneous sumatriptan) with 6 mg subcutaneous sumatriptan for the treatment of rapidly-escalating attacks of episodic migraine. *J Headache Pain* 2017;18(1):17
- Cameron C**, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache* 2015;55 Suppl 4:221 – 35
- Charles A**, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet* 2019;934(10210):1765 – 74

- Croop R**, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;397(10268):51 – 60
- Deng H**, Li GG, Nie H, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine – an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2020;20(1):57
- Diamond S**, Bigal ME, Silberstein S, et al. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache* 2007;47(3):355 – 63
- Diener HC**, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27(7):814 – 23
- Diener HC**, Holle D, Dresler T, et al. Chronische Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(22):365 – 70
- Diener HC**, Förderreuther S, Kropp P, et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2022. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030057_LL_Mig-ra%CC%88ne_2022_1671539591923.pdf abgerufen am 28.02.2023
- DMKG. Gemeinsame** Presseinformation der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG): Neue Migräne-Leitlinie veröffentlicht: Patienten in Deutschland müssen besser versorgt werden. 2018.
- Dodick DW**. Migraine. *Lancet* 2018;391(10127):1315 – 30
- Edvinsson L**. The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache* 2018;58 Suppl 1:33 – 47
- Evers S**. Bevölkerungsmedizinische Relevanz von Kopfschmerzen. Versorgung, Kosten, Ausfalltage. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57(8):946 – 51
- Ferrari M**. How to assess and compare drugs in the management of migraine: success rates in terms of response and recurrence. *Cephalalgia* 1999;19 Suppl 23:2–4; discussion 4 – 8
- Ferrari MD**, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358(9294): 1668 – 75
- Freitag F**, Smith T, Mathew N, et al. Effect of early intervention with almotriptan vs placebo on migraine-associated functional disability: results from the AEGIS Trial. *Headache* 2008;48(3):341 – 54
- Gaul C**, Diener HC. Kopfschmerzen: Pathophysiologie – Klinik – Diagnostik – Therapie. Georg Thieme Verlag, 2016
- Gaul C**, Liesering-Latta E, Schäfer B, et al. Integrated multidisciplinary care of headache disorders: a narrative review. *Cephalalgia* 2016;36(12):1181 – 91
- GBD. Global**, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990 – 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390(10100):1211 – 59
- Goadsby PJ**, Dodick DW, Ailani J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* 2020;19(9):727 – 37
- Goadsby PJ**, Zanchin G, Geraud G, et al. Early vs. non-early intervention in acute migraine-‘Act when Mild (AwM)’. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia* 2008;28(4):383 – 91
- Goadsby PJ**, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 2017;97(2):553 – 622
- Gormley P**, Anttila V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2016;48(8):856 – 66
- Goßrau G**, Förderreuther S, Ruscheweyh R, et al. Konsensusstatement der Migräne- und Kopfschmerzgesellschaften (DMKG, ÖKSG & SKG) zur Therapie-dauer der medikamentösen Migräneprophylaxe. *Nervenarzt*. 2022;Oct 26:1 – 11
- Haag G**. Migräne und Lebensqualität: Ergebnisse der MELT-Studie. *Nervenheilkunde* 2004;23(05):297 – 9
- Hepp Z**, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015;35(6):478 – 88
- IHS. Headache** Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1 – 211
- Jackson JL**, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307(16):1736 – 45
- Jackson JL**, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS One* 2015;10(7):e0130733
- Karsan N**, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide and migraine. *Curr Opin Neurol* 2015;28(3):250 – 4
- Katsarava Z**, Schneeweiss S, Kurth T, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004;62(5):788 – 90
- Katsarava Z**, Mania M, Lampic C, et al. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain* 2018;19(1):10
- Kropp P**, Meyer B, Dresler T, et al. Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne: Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Schmerz* 2017;31(5):433 – 47
- Kuemmerle-Deschner JB**. Cryopyrin-associated periodic syndrome. *Z Rheumatol* 2012;71(3):199 – 208
- Lanteri-Minet M**, Diaz-Insa S, Leone M, et al. Efficacy of almotriptan in early intervention for treatment of acute migraine in a primary care setting: the START study. *Int J Clin Pract* 2010;64(7):936 – 43
- Law S**, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:Cd008541
- Le H**, Tfelt-Hansen P, Russell MB, et al. Co-morbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. *Cephalalgia* 2011;31(1):43 – 64
- Lipton RB**, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68(5):343 – 9
- Lipton RB**, Fanning KM, Serrano D, et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology* 2015;84(7):688 – 95
- MacGregor EA**. Diagnosing migraine. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2016;42(4):280 – 6

- Mahmoud AN**, Mentias A, Elgendy AY, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open* 2018;8(3):e020498
- Manack A**, Buse DC, Serrano D, et al. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology* 2011;76(8):711 – 8
- Moreno-Ajona D**, Pérez-Rodríguez A, Goadsby PJ. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? *Curr Opin Neurol* 2020;33(3):309 – 15
- Mulder IA**, Li M, de Vries T, et al. Anti-migraine calcitonin gene-related peptide receptor antagonists worsen cerebral ischemic outcome in mice. *Ann Neurol* 2020;88(4):771 – 84
- Navratilova E**, Behravesh S, Oyarzo J, et al. Ubrogепant does not induce latent sensitization in a preclinical model of medication overuse headache. *Cephalalgia* 2020;40(9):892 – 902
- Oedegaard KJ**, Neckelmann D, Mykletun A, et al. Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT Study. *Cephalalgia* 2006;26(1):1 – 6
- Pellegrino ABW**, Davis-Martin RE, Houle TT, et al. Perceived triggers of primary headache disorders: a meta-analysis. *Cephalalgia* 2018;38(6):1188 – 98
- Rabbie R**, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10.1002/14651858. CD008039.pub3(4):Cd008039
- Reuter U**, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia* 2022;42(2):108 – 18
- Ruscheweyh R**, Förderreuther S, Gaul C, et al. Therapie der chronischen Migräne mit Botulinumneurotoxin A. *Der Nervenarzt* 2018;89(12):1355 – 64
- Rosenberg JH**, Silberstein SD. The headache of SAH responds to sumatriptan. *Headache* 2005;45(5):597 – 8
- Saguil A**, Herness J. Aspirin with or without antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Am Fam Physician* 2014;89(3):176 – 7
- Scher AI**, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106(1 – 2):81 – 9
- Silberstein SD**, Blumenfeld AM, Cady RK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci* 2013;331(1 – 2):48 – 56
- Stam AH**, de Vries B, Janssens AC, et al. Shared genetic factors in migraine and depression: evidence from a genetic isolate. *Neurology* 2010;74(4):288 – 94
- Stovner L**, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27(3):193 – 210
- Tfelt-Hansen P**. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks – a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia* 1993;13(4):238 – 44
- Tfelt-Hansen PC**. Delayed absorption of many (paracetamol, aspirin, other NSAIDs and zolmitriptan) but not all (sumatriptan, rizatriptan) drugs during migraine attacks and most likely normal gastric emptying outside attacks. A review. *Cephalalgia* 2017;37(9):892 – 901
- Thorlund K**, Toor K, Wu P, et al. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: a network meta-analysis. *Cephalalgia* 2017;37(10):965 – 78
- Welzel T**, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and management of the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): what do we know today? *J Clin Med* 2021;10(1):128
- WHO**. Global health estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000 – 2016. Geneva 2018
- Winawer MR**, Connors R. Evidence for a shared genetic susceptibility to migraine and epilepsy. *Epilepsia* 2013;54(2):288 – 95
- Yang Y**, Ligthart L, Terwindt GM, et al. Genetic epidemiology of migraine and depression. *Cephalalgia* 2016;36(7):679 – 91
- Yoon MS**, Katsarava Z, Obermann M, et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain* 2012;13(3):215 – 23



<https://cmemedipoint.de/neurologie/migraene/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Mit **welchen weiteren** Symptomen gehen die typischen halbseitigen Kopfschmerzattacken einer Migräne **nicht** einher?
 - a) Übelkeit
 - b) Erbrechen
 - c) Lichtempfindlichkeit
 - d) Schmerzen im Nierenbereich
 - e) Lärmempfindlichkeit

2. Migräne ist der Hauptgrund für gesundheitliche Beeinträchtigungen zwischen dem 15. und 49. Lebensjahr. Welche Aussage dazu ist **korrekt**?
 - a) Zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr ist die Prävalenz bei beiden Geschlechtern gleich hoch.
 - b) Zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr ist die Prävalenz bei Männern bis zu dreimal höher als bei Frauen.
 - c) Zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr ist die Prävalenz bei Frauen bis zu dreimal höher als bei Männern.
 - d) Zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr ist die Prävalenz bei beiden Geschlechtern gleich hoch.
 - e) Zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr ist die Prävalenz bei Männern bis zu dreimal höher als bei Frauen.

3. Was ist **kein** Triggerfaktor, wie z. B. Stress, der das Auftreten einer Migräneattacke begünstigt?
 - a) Wetter
 - b) Schlafstörungen
 - c) Hormonschwankungen
 - d) Alkoholgenuss
 - e) Genetische Disposition

4. Bestimmte beeinflussbare Risikofaktoren werden mit der Konversion der episodischen zur chronischen Migräne assoziiert. Welcher **nicht beeinflussbare Faktor** ist ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor?
 - a) Übergebrauch der Akutmedikation
 - b) Geschlecht
 - c) Depression
 - d) Adipositas
 - e) Ineffektive Akuttherapie

5. Welche Aussage zu den Symptomen einer Migräne ist **falsch**?
 - a) Bei einer Migräneattacke können vier Phasen auftreten.
 - b) Häufigstes Symptom der Auraphase sind visuelle Störungen (Flimmerskotom).
 - c) Der Kopfschmerz ist meist einseitig, kann jedoch auch beidseitig auftreten.
 - d) Während der Kopfschmerzphase führt körperliche Routineaktivität oft zu einer Verbesserung der Kopfschmerzen.
 - e) Der Kopfschmerz ist häufig mit charakteristischen Begleitsymptomen verbunden.

6. Welche Aussage zu Komorbiditäten von Migränpatienten ist falsch?

- a) Patienten mit chronischer Migräne leiden weniger oft an bestimmten somatischen Begleiterkrankungen als Patienten mit episodischer Migräne.
- b) Patienten mit chronischer Migräne leiden häufiger an bestimmten psychiatrischen Begleiterkrankungen als Patienten mit episodischer Migräne.
- c) Migränpatienten haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse.
- d) Bei Patienten mit einer Migräne mit Aura liegt ein höheres Risiko für Schlaganfälle vor als bei Patienten mit einer Migräne ohne Aura.
- e) Das Risiko für das Auftreten von depressiven Störungen ist bei Migränpatienten erhöht.

7. Welche Aussage zur Akuttherapie ist korrekt?

- a) Die Wirkung der Akutmedikation ist unabhängig vom Zeitpunkt der Einnahme.
- b) Ziel der Akuttherapie ist eine deutliche Besserung innerhalb von zwei Stunden.
- c) Für leichtere und mittelstarke Attacken sind nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) nicht geeignet.
- d) Ein Übergebrauch der Akutmedikation beeinflusst nicht das Risiko der Chronifizierung der Migräne.
- e) Schmerzmittelpausen müssen stationär durchgeführt werden.

8. Für starke Attacken werden Triptane empfohlen, wenn NSAR oder einfache Analgetika nicht ausreichen. Welches ist kein für die Migränetherapie verfügbares Triptan?

- a) Sumatriptan
- b) Zolmitriptan
- c) Elvatriptan
- d) Naratriptan
- e) Frovatriptan

9. Welche Aussage zur Migräneprophylaxe ist falsch?

- a) Nichtmedikamentöse Migräneprophylaxe wird nicht empfohlen.
- b) Die Migräneprophylaxe gilt als wirksam, wenn die Anzahl der Kopfschmerztage $\geq 50\%$ reduziert wird.
- c) Lebensqualität und Funktionsfähigkeit im Alltag sollten bei der Bewertung des Therapieerfolgs beachtet werden.
- d) Vorteile der monoklonalen Antikörper gegen *Calcitonin Gene-Related Peptid* (CGRP) oder seinen Rezeptor in der Migräneprophylaxe sind die meist schnelle Wirkung und gute Verträglichkeit.
- e) Die Antikörper Erenumab, Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab sind in Europa zur Behandlung von Patienten mit mindestens vier Migränetagen im Monat zugelassen.

10. Zu den nachweisbar wirksamen Medikamenten für die Migräneprophylaxe gehört nicht:

- a) Erenumab
- b) Amitriptylin
- c) Flunarizin
- d) Galcanezumab
- e) Rizatriptan

IMPRESSUM

AUTOR

PD Dr. Ruth Ruscheweyh

Ludwig-Maximilians-Universität München

Marchioninstr. 15

81377 München

INTERESSENKONFLIKTE

Allergan, Abbvie, Novartis, Lilly, Teva und Hormosan

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Lisa Sander

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 8.320 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.