

MIGRÄNE – MEHR ALS KOPFSCHMERZEN

PD Dr. med. Charly Gaul
Kopfschmerzzentrum Frankfurt

VNR: 2760909013972240016 | Gültigkeit: 25.11.2024 – 25.11.2025

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. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) listet Migräne in ihrer Studie zur *Global Burden of Disease* sowohl im Jahr 1990 als auch 2017 unverändert auf Platz zwei der Gründe für gesundheitliche Beeinträchtigung [IHME 2018]. Bei Personen zwischen dem 15. und 49. Lebensjahr belegt sie sogar den ersten Platz [GBD 2017]. An den typischen halbseitigen Kopfschmerzattacken der Migräne, die oft mit Übelkeit, Erbrechen,

Lärm- und Lichtempfindlichkeit einhergehen, leiden laut Daten der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft 7,2 % der Menschen in Deutschland [Müller et al. 2019]. 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. Am häufigsten tritt die Migräne zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr auf. In dieser Lebensphase ist die Prävalenz 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]. Für Deutschland wird die Prävalenz einer Migräne bei Frauen mit 14,8 % und bei Männern mit 6 % angegeben [Porst et al. 2020].

Die genaue Ursache der Migräneerkrankung ist nicht verstanden, jedoch liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine genetische Prädisposition vor. 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.

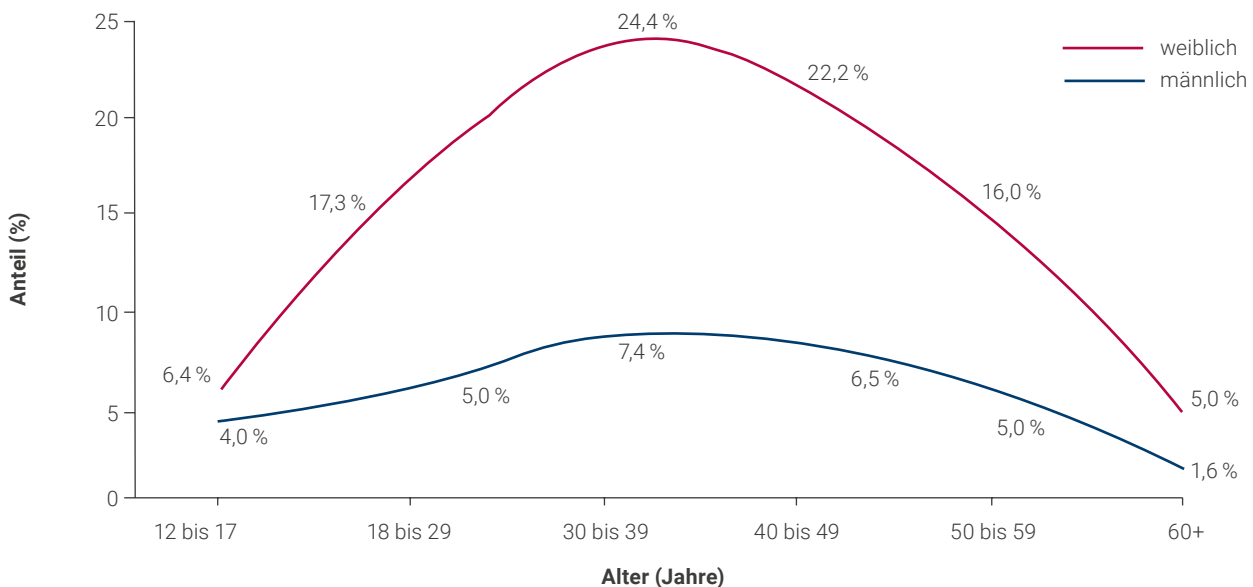


Abbildung 1: Ein-Jahres-Prävalenz der Migräne nach Altersgruppe und Geschlecht; modifiziert nach [Lipton et al. 2007].

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 hirnersorgenden 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, die unterschiedlich häufig vorkommen: Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura. Der Großteil der Migränepatienten (ca. 70 – 80 %) leidet an einer Migräne ohne Aura. Bei Patienten mit Aura muss diese nicht immer auftreten [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 [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 auch etwa dreimal häufiger Frauen als Männer [Buse et al. 2012]. In Deutschland leiden 9,1 % aller von Migräne Betroffenen an einer chronischen Migräne [Porst et al. 2020]

Üblicherweise entwickelt sich die chronische Migräne aus der episodischen Form, mit kontinuierlicher Zu-

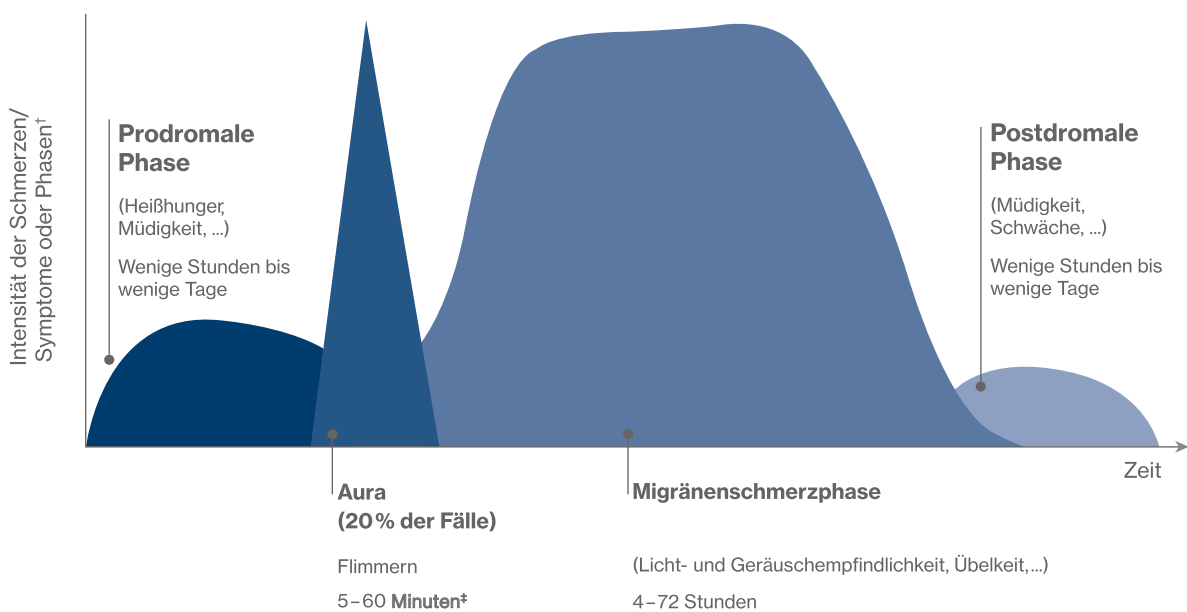
nahme der Häufigkeit der Attacken. Ein Übergang zur chronischen Migräne sollte vermieden werden, da im Vergleich zur episodischen Migräne die Lebensqualität stärker beeinträchtigt wird und das Risiko für Begleiterkrankungen, der Bedarf an medizinischen Ressourcen sowie die Tage mit Arbeitsausfall erheblich ansteigen. Die Chronifizierung der Migräne ist reversibel und eine spontane oder medikamentös induzierte Remission ist möglich.

Zu den wichtigsten Risikofaktoren, die mit einer Konversion von einer episodischen zu einer chronischen Migräne assoziiert sind, zählen ein Übergebrauch der Akutmedikation [Bigal et al. 2008, Katsarava et al. 2004], eine ineffektive Akuttherapie [Lipton et al. 2015], Adipositas [Bigal und Lipton 2006] und ein mittleres Alter. Zusätzlich erhöhen auch Depressionen [Ashina et al. 2012], belastende Lebensereignisse wie Scheidung oder Tod des Lebenspartners [Scher et al. 2003], das weibliche Geschlecht sowie ein niedriger Bildungsstand [Buse et al. 2012, Scher et al. 2003] das Risiko für eine Chronifizierung. Da einige der Risikofaktoren wie Adipositas oder ineffektive Akuttherapie aktiv beeinflussbar sind, ist die Identifizierung und mögliche Behandlung von Risikofaktoren somit unerlässlich.

4 SYMPTOME DER MIGRÄNE

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

Beanspruchung (z. B. Treppensteigen). 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).



† Nur illustrativ. ‡ Dauer pro Symptom.

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

PRODROMALPHASE

Vor der krankheitsdefinierenden Kopfschmerzphase kann es zu Prodromalsymptomen und auch zur Aura kommen. Vorboten können in der Prodromalphase die Migräneattacke ankündigen; bei fast einem Drittel der Migräneattacken treten Prodromalsymptome auf, u. a. Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Reizempfindlichkeit und ein beeinträchtigt Sehvermögen [MacGregor 2016]. Darüber hinaus sind auch Heißhunger und intensives Gähnen typische Symptome der Prodromalphase [Schulte und May 2016]. Die Patienten sind in ihrem Wohlbefinden gestört und in ihrer Belastungs- und Leistungsfähigkeit deutlich eingeschränkt.

AURAPHASE

Bei der sich ebenfalls fakultativ anschließenden Aura kann es zu Sehstörungen (Flimmerskotom, Gesichtsfeldausfall), einer Sprachstörung sowie halbseitigen Sensibilitätsstörungen oder einer Parese kommen. Jedes dieser Aurasymptome kann bis zu 60 Minuten anhalten.

KOPFSCHMERZPHASE

Die Kopfschmerzphase der Migräne wird von Übelkeit und/oder Erbrechen sowie Licht- und/oder Lärmüberempfindlichkeit begleitet, wobei letztere auch schon vor Einsetzen der Kopfschmerzen bestehen können. Typischerweise besteht ein Ruhe- und Rückzugsbedürfnis.

nis und es kommt zur Schmerzzunahme bei körperlicher Aktivität. Hierzu reichen auch Routineaktivitäten wie Treppensteigen aus. Diese Schmerzzunahme bei körperlicher Aktivität ist das charakteristischste Merkmal der Migräne in der Abgrenzung zu anderen Kopfschmerz-erkrankungen. Die Betroffenen haben das Bedürfnis, sich an einem ruhigen, abgedunkelten Ort hinzulegen. Die Schmerzen lassen sich häufig durch Schlaf mildern.

POSTDROMALPHASE

An das Abklingen der Kopfschmerzphase schließt sich eine Erholungsphase (Postdromalphase) an, in der die Patienten noch durch Müdigkeit und Abgeschlagenheit bis hin zu kognitiven Störungen beeinträchtigt sind; auch ein vermehrter Harndrang wird in der Postdromalphase häufig berichtet [MacGregor 2016].

5 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 werden. Liegt jedoch eine ungewöhnliche Klinik vor (z. B. Donnerschlagkopfschmerz, relevante Änderung der Kopf-

schmerzcharakteristika bei bekannten primären Kopfschmerzen, neu aufgetretener Kopfschmerz bei älteren Patienten, Fieber, Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung), so sollte zur weiteren Einordnung eine gezielte Zusatzdiagnostik eingesetzt werden, die je nach Klinik z. B. bildgebende Verfahren, eine Liquorpunktion und weitere Labordiagnostik beinhalten kann [Diener et al. 2022]. Eine standardisierte Abfrage symptombedingter Einschränkungen der Lebensqualität kann helfen, die Schwere der Erkrankung festzustellen, und bei der Therapieentscheidung unterstützen.

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

6 BEVÖLKERUNGSMEDIZINISCHE RELEVANZ DER MIGRÄNE

6.1 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]. Die Beeinträchtigungen können sich dabei auf alle Lebensbereiche negativ auswirken (Abbildung 3). So wird durch eine nicht ausreichend kontrollierte Migräne nicht nur der Alltag der Betroffenen erheblich eingeschränkt, sondern ebenfalls die Produktivität. 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

[Haag 2004]. Als Folge kann Migräne zur Arbeitsunfähigkeit führen und den Bezug von Erwerbsminderungs- oder Erwerbsunfähigkeitsrente begründen. Zudem kann bei besonders häufigen Migräneattacken mit Begleitsymptomen eine Schwerbehinderung anerkannt werden [Steiner et al. 2014].

Auch Erholungs- und Freizeitbeschäftigungen können unter der Erkrankung erheblich leiden. 67 % der Betroffenen konnten aufgrund der Migräne Freizeitaktivitäten nicht genießen und 62 % war es nicht möglich, ausreichend Zeit mit Familie oder Freunden zu verbringen [Haag 2004]. Migräne hat somit zudem häufig erhebliche Auswirkungen auf das Familienleben der Betroffenen, da nicht nur die erkrankten Personen selbst, sondern auch Partner und Kinder Einschränkungen erleben. Dieser Umstand ist für die Migränepatienten oft besonders belastend (Abbildung 4) [Steiner et al. 2014].

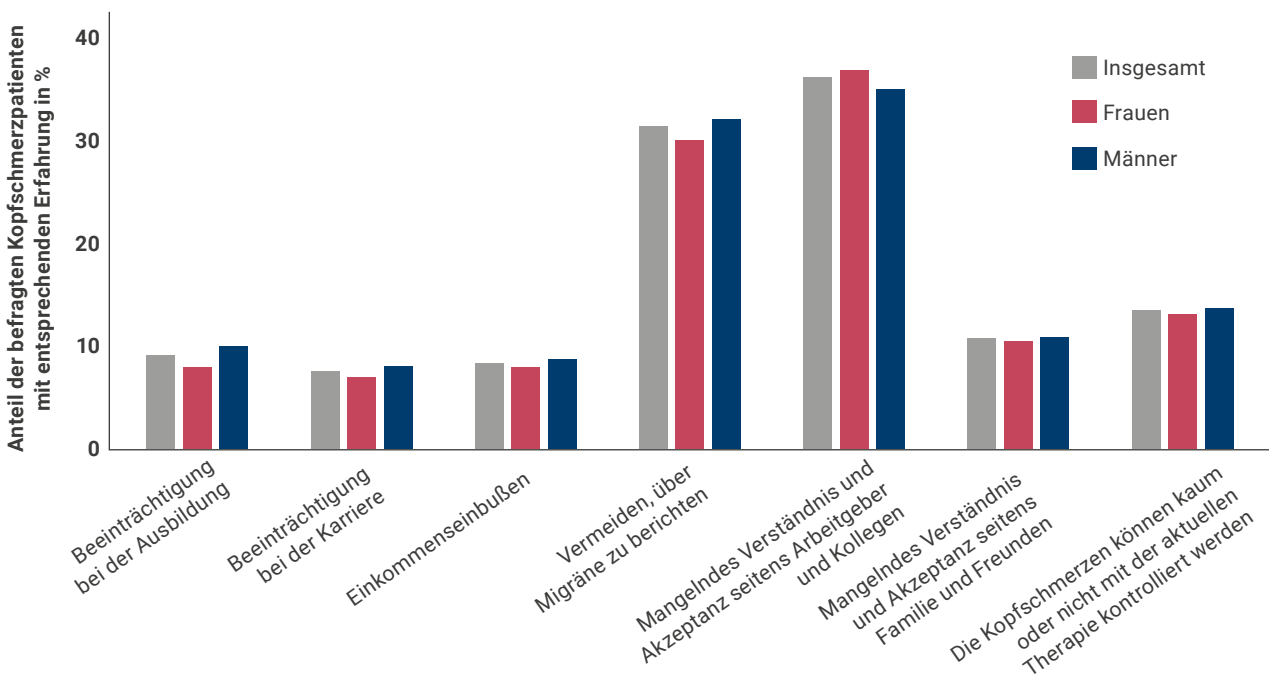


Abbildung 3: Einfluss von Kopfschmerzen auf die persönliche Lebenssituation bei Beruf und Freizeit, soweit die Frage individuell zutrifft; modifiziert nach [Steiner et al. 2014].

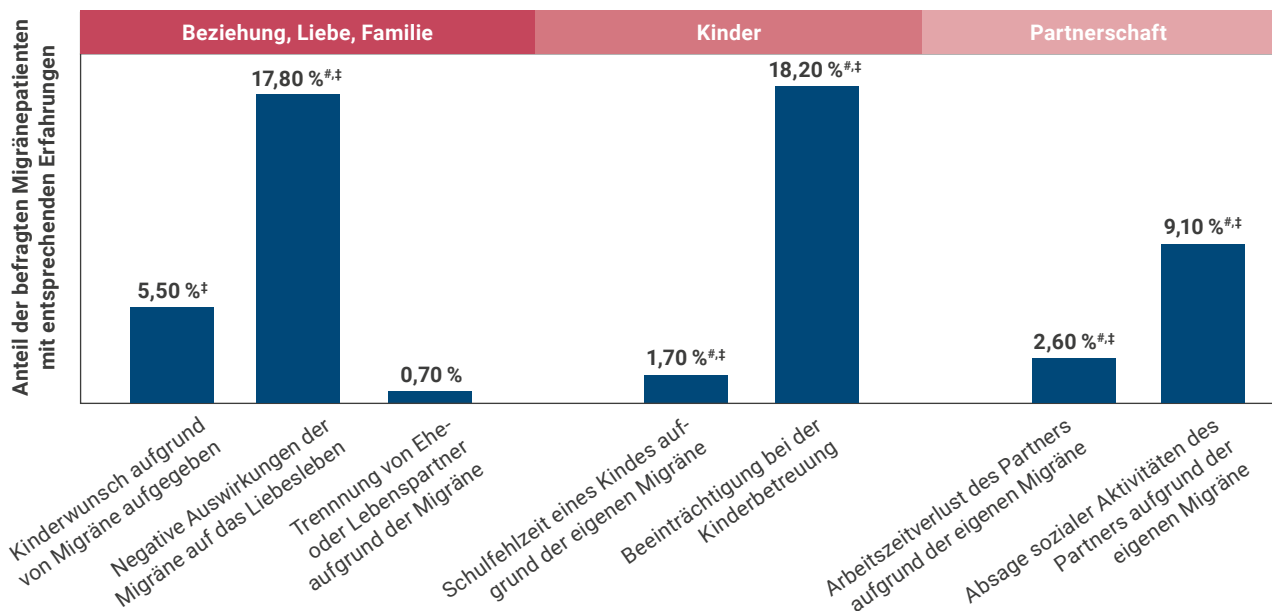


Abbildung 4: Einfluss von Migräne auf die persönliche Lebenssituation bei Familie und Partnerschaft; modifiziert nach [Steiner et al. 2014]. [#]In den letzten drei Monaten. [‡]Wenn Frage zutrifft.

Neben den Auswirkungen einer Migräne auf die Betroffenen selbst stellt die Erkrankung durch direkte und indirekte Kosten eine erhebliche volkswirtschaftliche Belastung dar. Die direkten jährlichen Kosten in Deutschland pro Patienten mit Migräne werden auf 700 bis 1.500 Euro geschätzt [Agosti 2018]. Mit 90 % entfällt ein Großteil der Gesundheitsaufwendungen jedoch auf indirekte Kosten wie Arbeitsplatz- und Produktivitätsausfall und liegt basierend auf einer Auswertung mehrerer europäischer Länder bei ca. 1.222 Euro (95%-KI: 1.055 – 1.389 Euro) pro Migränepatient pro Jahr [Linde et al. 2012]. Allein aufgrund des Produktivitätsausfalls entstehen jedes Jahr in Deutschland bis zu 112 Mio. Euro Migräne-bedingte Gesundheitskosten [Seddik et al. 2021]. Zudem wird vermutet, dass die tatsächliche sozioökonomische Belastung noch deutlich höher liegt [Seddik et al. 2020].

6.2 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 Ver-

gleich 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 Herzinfarktrisiko um 23 % erhöht. 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]. Das Auftreten

von Belastungen in den Bereichen Angst und Depression steigt mit zunehmender Anzahl der Kopfschmerztage im Bereich der episodischen Migräne immer weiter an, während bei einer chronischen Migräne eine Art Deckeneffekt erreicht zu werden scheint [Rusche- weyh et al. 2014].

6.3 AKTUELLE VERSORGUNGSSITUATION VON MIGRÄNEPATIENTEN IN DEUTSCHLAND

Trotz hoher Krankheitslast der Migräne mit individuellem Leiden der Betroffenen sowie gesellschaftlichen und ökonomischen Auswirkungen sind Migränepatienten in Deutschland noch immer unterversorgt. Die Erkrankung ist zudem unterdiagnostiziert. So lässt sich aus dem Vergleich der Migräneprävalenz in Deutschland zu Europa schließen, dass etwa bei der Hälfte der Migränepatienten in Deutschland die Diagnose nicht bekannt ist [Müller et al. 2019] und ein Bewusstsein für die Auswirkungen der Migräne bei den Patienten als auch bei vielen Ärzten oft kaum ausgeprägt ist [Groth et al. 2022, Radtke und Neuhauser 2012].

Dies spiegelt sich auch in der Zeit bis zur Diagnose der Migräne wider. So gaben 54 % der befragten Migränepatienten in einer umfangreichen deutschen Patientenbefragung an, innerhalb von zwei Jahren nach Beginn der Symptomatik eine Diagnose erhalten zu haben. Bei 21 % der Befragten wurde die Migräne erst zwei bis fünf Jahre nach Krankheitsbeginn diagnostiziert, 15 % der Patienten mussten mehr als fünf Jahre auf eine abschließende Diagnose warten. Die meisten Migränepatienten konsultieren zu Krankheitsbeginn einen Allgemeinmediziner. Erst im weiteren Krankheitsverlauf und bei ausbleibender Diagnose werden verstärkt Fachärzte wie Neurologen oder Schmerzspezialisten aufgesucht [Groth et al. 2022]. Wie bereits eine Studie aus dem Jahr 2018 zeigte, ist der Anteil der Patienten mit Migräneprophylaxe trotz hoher Krankheitslast gering. Obwohl 38,5 % der Betroffenen mehr als fünf Attacken pro Monat angaben,

wurden nur 2,4 % mit einer Prophylaxe behandelt [Katsarava et al. 2018]. Selbst in der Patientengruppe mit ≥ 15 Attacken pro Monat lag der Anteil der Patienten mit prophylaktischer Behandlung bei unter 50 % [Groth et al. 2022]. 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]. In einer Analyse von Krankenkassendaten zeigte sich, dass nur etwa jeder 3. Migränebetroffene (34,6 %), der ärztliche Behandlung aufsuchte, eine Migräneprophylaxe verordnet bekam [Gaul et al. 2023]. Unterversorgung und eine unzureichende Diagnoserate haben wiederum häufig einen unkontrollierten Medikamentenübergebrauch zur Folge. So berichten knapp 6 % der Kopfschmerzpatienten die Einnahme von Analgetika an mehr als zehn Tagen pro Monat [Müller et al. 2019]. Dies ist insbesondere problematisch, da der Übergebrauch von Schmerzmitteln oder Triptanen einen wesentlichen Risikofaktor bei der Entstehung einer chronischen Migräne darstellt [Diener et al. 2018]. Obwohl den Patienten häufig bewusst ist, dass die Medikamenteneinnahme Nebenwirkungen haben kann, ist das Risiko der Migränechronifizierung kaum bekannt [DMKG 2019]. Darüber hinaus kann ein zu häufiger Gebrauch von Schmerzmitteln einen Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch zur Folge haben. Dabei verlängert sich die Dauer der Kopfschmerztacken und die Betroffenen empfinden lediglich eine geringe Schmerzlinderung bei Einnahme der Medikamente, was in einer weiteren Einschränkung der Lebensqualität resultiert [Dissing et al. 2023]. Ein Medikamentenübergebrauch bleibt vom Arzt oft lange unentdeckt, da häufig auch frei erhältliche Akutmedikation eingesetzt wird und zur Erfassung eine explizite Abfrage nötig ist.

7 THERAPIE DER MIGRÄNE

Das Ziel der Migränetherapie ist es, die Symptome bestmöglich zu kontrollieren und damit die Einschränkungen des Patienten zu reduzieren. 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]. Im Zuge der Therapieplanung müssen die Wünsche der Patienten erfasst und ein gemeinsames, realistisches Therapieziel formuliert werden.

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. Allerdings lässt sich eine Kopfschmerzfreiheit 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). Opiode 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 eingesetzt 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 (2,5 mg), Almotriptan (12,5 mg) und Sumatriptan (50 mg) sind rezeptfrei in der Apotheke erhältlich, erwartet wird auch Rizatriptan 5 mg. 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. 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 vaso-konstriktiven 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 Wiederkehrkopfschmerz, 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. Alternativ kann bereits initial eine Kombinationstherapie

mit Triptan und Naproxen erfolgen 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 Medikamentenübergebrauch zu vermeiden. 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 sich der Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch über längere Zeit ausbildet (in der Klassifikation sind drei Monate genannt; auch dies stellt wahrscheinlich die Untergrenze dar [IHS 2018]). 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 (z. B. bei erheblicher psychischer Komorbidität) 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 im Jahr 2022 Lasmiditan und Rimegepant von der *European Medicines Agency* (EMA) zugelassen (Lasmiditan ist zum Stand 09/2024 in Deutschland verfügbar, Rimegepant noch nicht) [Die-

ner 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 oder auch wenn Triptane unwirksam sind [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 künftig 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, nicht-medikamentös 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 biopsychosozialen 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 Kopfschmerz-tage 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 Kopfschmerzkalender geführt werden. Auch eine Verbesserung in den Beeinträchtigungs-Scores *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. Der Parameter Lebens-

qualität hilft dabei, den Nutzen einer Therapie für den Patienten zu bewerten und diese anzupassen. Schmerz selbst ist bei der Migräne nicht durch objektiv bestimmbare Parameter messbar. Neben der Beurteilung der Schmerzintensität und -häufigkeiten stellt die Bestimmung der Lebensqualität durch den Patienten selbst daher ein wichtiges Instrument dar, Veränderungen krankheitsbedingter Einschränkungen im Verlauf einer Therapie zu dokumentieren.

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]. Der Stellenwert von Topiramat ist nach Hinweisen auf ein erhebliches Risiko neuropsychiatrischer Entwicklungsstörungen des Kindes bei Einnahme während der Schwangerschaft deutlich zurückgegangen. Wenn keine sichere Verhütung gewährleistet werden kann, darf Topiramat bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht mehr zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden [BfArM 2023]. 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 bestimmten 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-Schema (PREEMPT: Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) 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 Migräneprophylaxe 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]. Aufgrund der vorteilhaften Studienergebnisse hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen Zusatznutzen der CGRP-Antikörper in den jeweiligen Patientengruppen festgestellt. Die CGRP-(Rezeptor-)Antikörper zeichnen sich außerdem durch eine schnell einsetzende Wirkung aus; ein signifikanter Gruppenunterschied zu Placebo fand 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 das Sicherheitsprofil ist nach den bisher vorliegenden Daten 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 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 nur bei Patienten, die auf alle vier bzw. fünf Standard-Migräneprophylaktika (Beta-blocker, Amitriptylin, Topiramate 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 [Diener et al. 2022]. Für Eptinezumab konnte kein Zusatznutzen

festgestellt werden, deshalb unterliegt seine Anwendung nicht einer bundesweiten Praxisbesonderheit [G-BA 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.

Als einziger CGRP-Rezeptor-Antagonist ist Rimegepant sowohl zur Akuttherapie als auch für die Prophylaxe der episodischen Migräne in Europa zugelassen (Stand 09/2024, aber in Deutschland noch nicht verfügbar). 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].

Im August 2023 wurde zudem mit Atogepant, ein weiterer Vertreter der Substanzklasse der *Small-Molecule*-CGRP-Rezeptor-Antagonisten zugelassen (Stand 09/2024, aber in Deutschland noch nicht verfügbar). Die Wirksamkeit bei gutem Sicherheitsprofil von Atogepant in der Migräneprophylaxe wurde in mehreren Studien bestätigt [Ailani et al. 2021, Croop et al. 2021, Goadsby et al. 2020].

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 Migränepatienten in Deutschland noch immer unterversorgt.

Migränepatienten 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 nichtmedikamentöse und medikamentöse prophylaktische Maßnahmen begonnen werden. Dafür stehen nach dem heutigen Stand neben den klassischen Prophylaktika (Betablocker, Amitriptylin, Topiramat und Flunarizin) und Onabotulinumtoxin A auch innovative Therapieansätze wie gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor gerichtete Antikörper zur Verfügung.

9 LITERATUR

- Ailani J**, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N Engl J Med* 2021;385(8):695 – 706
- Agosti 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. Onabotulinumtoxin A 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
- BfArM**, Rote Hand-Brief 02.11.2023, Topiramat: Neue Beschränkungen zur Verhinderung einer Exposition während der Schwangerschaft, <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-topiramat.html>, abgerufen am: 04.11.2024
- 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
- 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
- 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
- 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 H-C** Förderreuther S, Kropp P, et al., Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2022, DGN und DMKG, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien, abgerufen am: 18.09.2024

- Dissing AS**, Lee XY, Østerberg O, et al. Burden of medication overuse in migraine: a cross-sectional, population-based study in five European countries using the 2020 National Health and Wellness Survey (NHWS). *Neurol Ther* 2023;12(6):2053–65
- 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. https://dmkg.de/files/dmkg.de/Presse/180426_PM_DGN_DMKG_LL_Migrane.pdf, abgerufen am: 04.11.2024
- DMKG**. Überflüssige Untersuchungen, unzureichende Therapien: Migränpatienten sind nicht optimal versorgt. 2019. https://www.dmkg.de/files/dmkg.de/Presse/18.11.2019_PM_DMKG_Studie_Migraene.pdf, abgerufen am: 04.11.2024
- Edvinsson L**. The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache* 2018;58 Suppl 1:33–47
- 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
- G-BA**. Beschlussfassung: 16.02.2023; Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe), <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/872/>, abgerufen am: 04.11.2024
- 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
- Gaul C**, Seidel K, Heuck A, et al. Real-world treatment patterns and healthcare resource utilization among migraine patients: a German claims database analysis. *J Med Econ* 2023;26(1):667–78
- 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
- Groth M**, Katsarava Z, Ehrlich M. Results of the gErman migraine Patient Survey on medical Care and prOphylactic treatment Experience (EPISCOPE). *Sci Rep* 12, 4589, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08716-w>
- 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
- Goßrau G**, Förderreuther S, Ruscheweyh R, et al. Konsensusstatement der Migräne- und Kopfschmerzgesellschaften (DMKG, ÖKSG & SKG) zur Therapiedauer 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
- IHME**. Institute for Health Metrics and Evaluation: findings from the Global Burden of Disease Study 2018. Seattle, WA
- 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, Lampl C, et al. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain* 2018;19(1):10
- Kuemmerle-Deschner JB**. Cryopyrin-associated periodic syndrome. *Z Rheumatol* 2012;71(3):199–208
- 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
- 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
- Linde M**, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol* 2012;19(5):703–11
- 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
- Müller B**, Dresler T, Gaul C, et al. More attacks and analgesic use in old age: self-reported headache across the lifespan in a German sample. *Front Neurol* 2019;10:1000
- 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. Ubrogepant does not induce latent sensitization in a preclinical model of medication overuse headache. *Cephalalgia* 2020;40(9):892 – 902
- Pellegrino ABW**, Davis-Martin RE, Houle TT, et al. Perceived triggers of primary headache disorders: a meta-analysis. *Cephalalgia* 2018;38(6):1188 – 98
- Porst M**, Wengler A, Leddin J, et al. Migraine and tension-type headache in Germany. Prevalence and disease severity from the BURDEN 2020 Burden of Disease Study. *J Health Monit* 2020;5(Suppl 6):2 – 24
- 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
- Radtke A**, Neuhauser H. Low rate of self-awareness and medical recognition of migraine in Germany. *Cephalalgia* 2012;32(14):1023–30
- 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**, Müller M, Blum B, et al. Correlation of headache frequency and psychosocial impairment in migraine: a cross-sectional study. *Headache* 2014;54(5):861 – 71
- 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
- Schulte LH**, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016;139(Pt 7):1987 – 93
- Silberstein SD**, Blumenfeld AM, Cady RK, et al. Onabotulinumtoxin A 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
- Seddik AH**, Branner JC, Ostwald DA, et al. The socioeconomic burden of migraine: an evaluation of productivity losses due to migraine headaches based on a population study in Germany. *Cephalalgia* 2020;40(14):1551 – 60
- Seddik AH**, Schiener C, Ostwald DA, et al. Social impact of prophylactic migraine treatments in Germany: a state-transition and open cohort approach. *Value Health* 2021;24(10):1446–53
- Steiner TJ**, Stovner LJ, Katsarava Z, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain* 2014;15:31
- 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
- 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



XXXXX

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** oder mit dem angehängten Faxblatt beantworten.

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

1. In welcher Altersgruppe tritt die Migräne am **häufigsten** auf?
 - a. 10-bis-19-Jährigen
 - b. 20-bis-29-Jährigen
 - c. 30-bis-39-Jährigen
 - d. 40-bis-49-Jährigen
 - e. 50-bis-59-Jährigen
2. Welches Neuropeptid gilt als einer der **Schlüsselfaktoren für die Entstehung** der Migräneattacken?
 - a. Substanz P
 - b. *Vasoactive Intestinal Peptide* (VIP)
 - c. Oxytocin
 - d. Galanin
 - e. *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP)
3. Wie hoch ist der Anteil der Migränepatienten, der an einer **chronischen Migräne** leidet?
 - a. 2,4 %
 - b. 5,6 %
 - c. 7,5 %
 - d. 9,1 %
 - e. 11,7 %
4. Was ist **keine** der Phasen, die bei einer Migräneattacke auftreten können?
 - a. Prodromalphase
 - b. Auraphase
 - c. Peridromalphase
 - d. Kopfschmerzphase
 - e. Postdromalphase
5. Welche Aussage zur Diagnostik bei Migräne stimmt **nicht**?
 - a. Die Diagnose erfolgt anhand der Anamnese und einer klinisch-neurologischen Untersuchung des Patienten.
 - b. Die aktuellen Diagnosekriterien der *International Headache Society* (IHS) umfassen sieben Kriterien, von denen mindestens sechs erfüllt sein müssen, um eine Migräne abschließend diagnostizieren zu können.
 - c. Bei einer ungewöhnlichen Klinik (z. B. Donnerschlagkopfschmerz, Fieber) sollte zur weiteren Einordnung gezielte Zusatzdiagnostik eingesetzt werden.
 - d. Zusätzliche Diagnosemethoden umfassen z. B. bildgebende Verfahren, eine Liquorpunktion und weitere Labordiagnostik.
 - e. Bei Therapieentscheidungen kann eine Beurteilung der Erkrankungsschwere anhand einer standardisierten Abfrage symptombedingter Einschränkungen der Lebensqualität unterstützen.
6. Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit schwerer Migräne, die laut einer Studie aus dem Jahr 2018 in Deutschland eine **Migräneprophylaxe** erhielten?
 - a. 2,4 %
 - b. 5,3 %
 - c. 8,9 %
 - d. 15,7 %
 - e. 21,3 %

7. Was ist das Ziel der Migräneakuttherapie?

- a. Eine sofortige Linderung der Symptomatik innerhalb von 30 Minuten, sodass Aktivitäten wieder aufgenommen werden können.
- b. Eine langfristige Reduktion der Symptomatik der nachfolgenden Migräneattacken.
- c. Eine Verringerung der Symptomatik innerhalb von 4 Stunden, sodass Aktivitäten wiederaufgenommen werden können.
- d. Eine Verringerung der Häufigkeit der Migräneattacken pro Monat.
- e. Eine deutliche Besserung der Symptomatik innerhalb von zwei Stunden, sodass Aktivitäten wieder aufgenommen werden können.

8. Welche Substanz ist in Deutschland nicht zur Akuttherapie bei Migränepatienten zugelassen?

- a. Almotriptan
- b. Golatriptan
- c. Eletriptan
- d. Flovatriptan
- e. Rizatriptan

9. Welches der folgenden Kriterien gilt nicht als Indikation einer medikamentösen Migräneprophylaxe?

- a. Ein besonderer Leidensdruck durch die Migräneattacken
- b. Eine Einschränkung der Lebensqualität durch die Migräneattacken
- c. Ein bestehendes Risiko für Medikamentenmissbrauch durch die Migräneattacken
- d. Migräneattacken, die länger als 2 Stunden anhalten
- e. Migräneattacken, die auf die empfohlene Akuttherapie nicht oder nicht ausreichend ansprechen

10. Welche Aussage zum Einsatz von monoklonalen Antikörpern mit Ansatz am CGRP-Pathway stimmt nicht?

- a. Es wird zwischen Antikörpern gegen CGRP (Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab) und gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) unterschieden.
- b. Erenumab, Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab sind in Europa zur Behandlung von Patienten mit mindestens vier Migränetagen im Monat zugelassen.
- c. Während Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab subkutan appliziert werden, wird Eptinezumab als Infusion verabreicht.
- d. Die CGRP-(Rezeptor-)Antikörper zeigen eine schnell einsetzende Wirkung, wobei ein signifikanter Gruppenunterschied zu Placebo bereits in der ersten Woche vorlag.
- e. Die Beurteilung der Wirksamkeit bei der Prophylaxe der episodischen Migräne sollte laut Leitlinien spätestens nach einer Therapiedauer von zwei bis vier Wochen erfolgen.

IMPRESSUM

AUTOR

PD Dr. med. Charly Gaul

Kopfschmerzzentrum Frankfurt

Dalbergstr. 2A

65929 Frankfurt

INTERESSENKONFLIKTE

C. G. erhielt Honorare für Vorträge oder Beratung von Abbvie, Lilly, Novartis, Hormosan, Grünenthal, Sanofi-Aventis, Lundbeck, Perfood, Vectura Fertin Pharma, Chordate, Pfizer, Dr. Reddys, Merz, Reckitt-Benckiser und TEVA. Er erhielt Forschungsunterstützung durch die DFG. Er besitzt keine Aktien oder Anteile pharmazeutischer Unternehmen.

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Silke Jennrich & 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 11.907 € 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.