



Diagnose und Therapie der chronischen Migräne

Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers, Münster

Zusammenfassung

Die Prävalenz der chronischen Migräne variiert weltweit sehr stark. Schätzungen zufolge hat jeder 100. Mensch fast jeden Tag Kopfschmerzen und einen erheblichen Leidensdruck. Für die Therapie sind die richtige Diagnosestellung und somit die Abgrenzung von anderen chronischen Kopfschmerzen sowie der Ausschluss möglicher Ursachen wichtig.

Bei chronischen Kopfschmerzen infolge eines Medikamentenübergebrauches muss die Akutmedikation abgesetzt werden. In der Prophylaxe der chronischen Migräne kommen zunächst verschiedene orale Wirkstoffklassen zum Einsatz. Allerdings sind deren Evidenz zur Wirksamkeit speziell bei chronischer Migräne schwach und die Adhärenz aufgrund von Nebenwirkungen oft schlecht.

Bei unzureichendem Ansprechen kann Botulinumtoxin Typ A injiziert werden. Dessen Wirksamkeit wurde in Studien über mehr als zwei Jahre bei Patienten mit chronischer Migräne gezeigt. Sind diese Basistherapeutika nicht ausreichend wirksam, kann eine Eskalationstherapie mit monoklonalen Antikörpern erwogen werden.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Definition der chronischen Migräne sowie die Abgrenzung zu anderen chronischen Kopfschmerzen,
- ✓ die Häufigkeit und Folgen der chronischen Migräne,
- ✓ die Transformation von episodischer zu chronischer Migräne,
- ✓ die Gefahren des Medikamentenübergebrauches bei Kopfschmerzen,
- ✓ den Wirkmechanismus und die Datenlage von Botulinumtoxin Typ A,
- ✓ das Konzept von Basis- und Eskalationstherapie bei chronischer Migräne.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungsprogramm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EINLEITUNG

Nach Klassifikation der International Headache Society (IHS) liegt eine chronische Migräne vor bei Kopfschmerzen, die für mehr als drei Monate an mindestens 15 Tagen im Monat auftreten und denen mindestens fünf Migräneattacken (mit oder ohne Aura) vorausgegangen sind [1]. An mindestens acht Tagen pro Monat für mehr als drei Monate muss der Kopfschmerz die Kriterien eines Migränekopfschmerzes (mit oder ohne Aura) erfüllen oder durch den Patienten als eine Migräne eingestuft werden, die sich durch Triptane oder Ergotamine bessert. Medikamentenübergebrauch ist ein Chronifizierungsfaktor, jedoch kann die Diagnose mit und ohne Medikamentenübergebrauch gestellt werden.

Bei Zutreffen der genannten Kriterien und nach Ausschluss sekundärer Ursachen ist die chronische Migräne abzugrenzen von anderen chronischen Kopfschmerzformen, bei denen die Kopfschmerzen ebenfalls an mindestens 15 Tagen im Monat über mehr als drei Monate und wenigstens an vier Stunden pro Tag auftreten [1] (● **Abb. 1**). Hierzu gehört der chronische Kopfschmerz vom Spannungstyp, der nicht migränetypisch ist, kaum mit Begleitsymptomen einhergeht und nicht auf Triptane anspricht. Hinzu kommt die Hemicrania continua, ein immer halbseitiger Kopfschmerz, bei dem das Auge immer mitbetroffen ist und der schnell und vollständig auf Indometacin anspricht. Eine weitere chronische Kopfschmerzform ist der neu aufgetretene tägliche Kopfschmerz, der von einem Tag auf den anderen auftritt und dann nicht wieder aufhört.

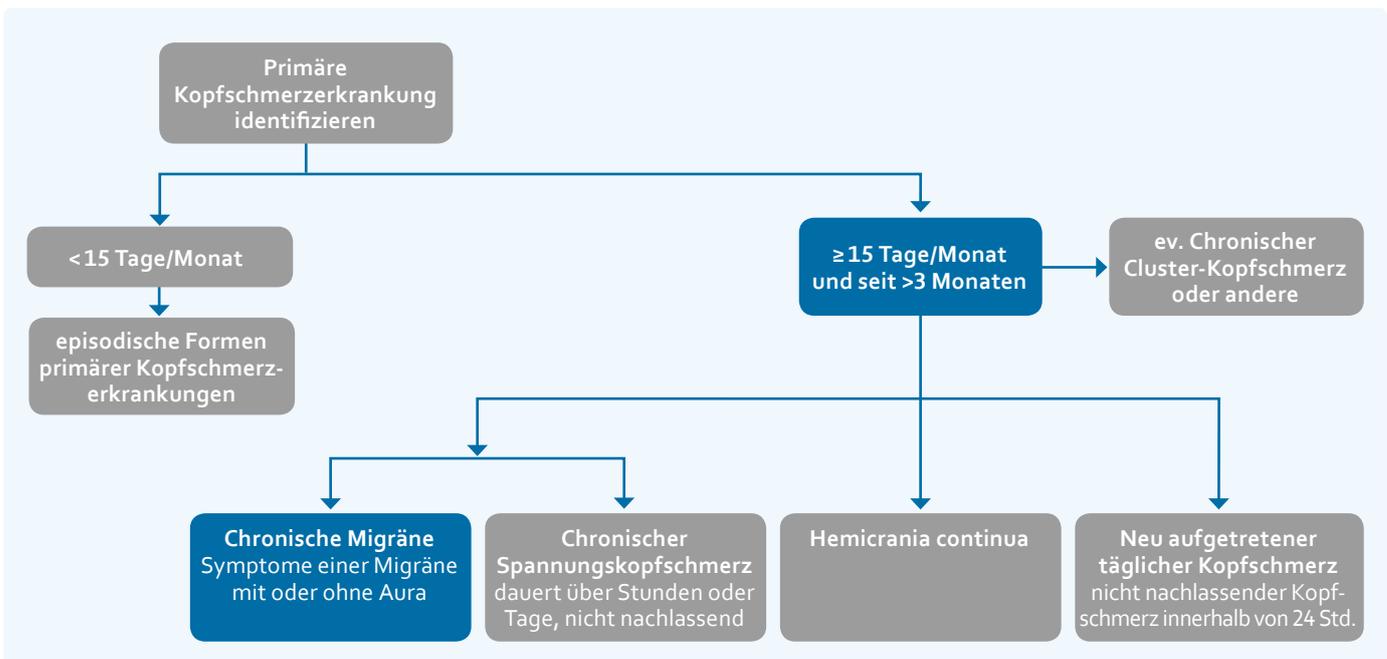


Abbildung 1
Kriterien für chronische Kopfschmerzen und verschiedene Formen von chronischen Kopfschmerzen (mod. nach [1])

MÖGLICHE URSACHEN EINES CHRONISCHEN KOPFSCHMERZES

Bei Verdacht auf einen chronischen Kopfschmerz ist ein breites Spektrum an möglichen Ursachen auszuschließen (● **Abb. 2**). Hat ein Patient beispielsweise zusätzlich zum Kopfschmerz Fieber und Entzündungssymptome, könnte eine Infektion vorliegen. So können HIV-Infektionen chronische Kopfschmerzen auslösen. Zudem ist abzuklären, ob der Kopfschmerz von bestimmten Umständen abhängt und zum Beispiel durch ein Valsalva-Manöver bzw. eine Lageänderung und somit durch Veränderungen des intrakraniellen Druckes ausgelöst werden kann. Ergibt sich aus der Anamnese eines der aufgeführten Warnzeichen, besteht die Indikation für eine weiterführende Diagnostik, zum Beispiel für eine Kernspintomografie. Die Diagnose einer primären chronischen Migräne, bei der keine Ursache zu identifizieren ist, erfordert hingegen keine apparative Diagnostik.

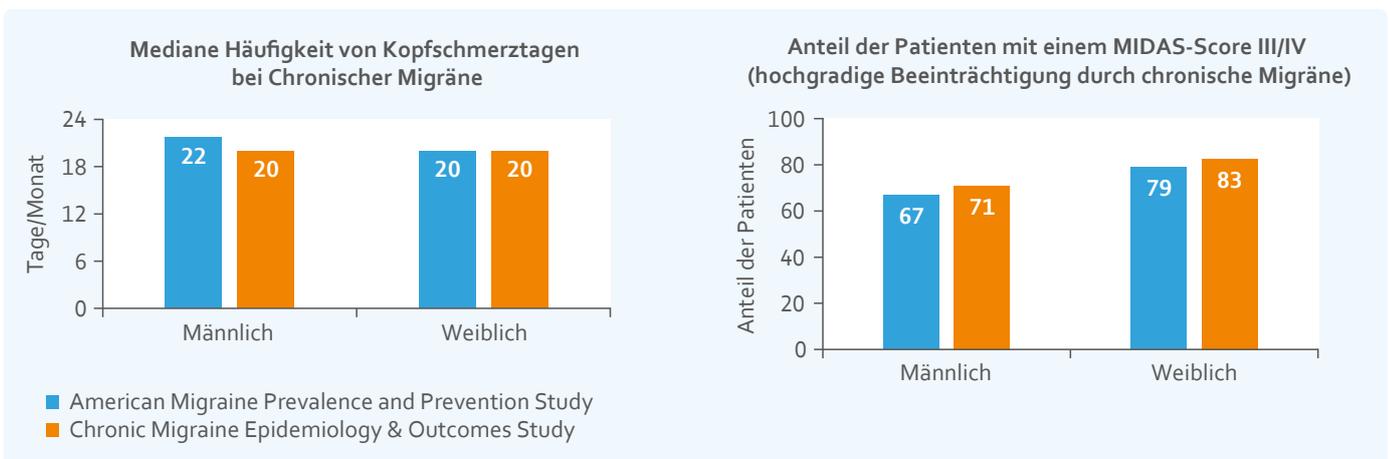


Abbildung 2
Besorgniserregende Merkmale, die Teil jeder Kopfschmerz-anamnese sein sollten (mod. nach: [2, 4, 50, 52])

HÄUFIGKEIT UND FOLGEN DER CHRONISCHEN MIGRÄNE

Die Prävalenz der chronischen Migräne beträgt weltweit zwischen 0 und 5,1 %, wobei die Schätzungen typischerweise im Bereich von 1,4 bis 2,2 % liegen und sich international stark unterscheiden: So tritt die chronische Migräne in Deutschland weniger oft auf (bis 0,05 %), in Brasilien ist sie hingegen mit über 5 % erheblich häufiger [5]. Ein Grund für diese Schwankungen sind regionale Unterschiede, etwa beim Klima, bei den Ernährungsgewohnheiten oder beim sozialen Status. Jedoch tragen auch unterschiedliche Definitionen der chronischen Migräne in den Studien zu den unterschiedlichen Häufigkeiten bei.

Nach einer groben Faustregel leiden weltweit ungefähr 10 % der Bevölkerung an einer episodischen Migräne und 1 % an einer chronischen Migräne. Demnach hat jeder 100. Mensch fast jeden Tag Kopfschmerzen und einen erheblichen Leidensdruck. Denn die chronische Migräne ist mit einer hohen Zahl von Kopfschmerztagen und ausgeprägten migränebedingten Einschränkungen verbunden (● **Abb. 3**) [6]. So haben sowohl Frauen als auch Männer mit chronischer Migräne im Durchschnitt 20 Tage Kopfschmerzen im Monat. Zugleich weisen bis zu rund 80 % der Patienten mit einer chronischen Migräne den höchsten Behinderungsgrad im MIDAS-Fragebogen (Migraine Disability Assessment Score), einem internationalen Maß für die durch Migräne und Kopfschmerzen bedingten Behinderungen im Alltag, in den letzten drei Monaten auf.



Die Einschränkungen betreffen nicht nur den Patienten selbst, sondern auch seine Angehörigen. So gaben 22,6 % der Kinder, bei denen ein Elternteil von episodischer Migräne betroffen war, sowie 46,5 % der Kinder mit einem Elternteil mit chronischer Migräne an, dass geplante Aktivitäten mit den Eltern aufgrund der Beschwerden nicht stattfanden [8]. Das spricht für einen erheblichen Leidensdruck sowohl bei den Erkrankten als auch bei ihren Angehörigen.

Abbildung 3
Häufigkeit von Kopfschmerztagen bei chronischer Migräne und Einfluss auf Alltagsfunktionen (mod. nach [6, 7])

TRANSFORMATION VON EPISODISCHER ZU CHRONISCHER MIGRÄNE

Aus der episodischen Migräne kann sich eine chronische Migräne entwickeln, aber auch die umgekehrte Entwicklung ist möglich. So erleben jedes Jahr 2,5 bis 4,6 % der Patienten mit episodischer Migräne ein Fortschreiten hin zur chronischen Form [9, 10, 11]. Hierbei hat der Betroffene zunächst keine Migräne; in der Jugendzeit oder im jungen Erwachsenenalter entwickelt er meistens eine niederfrequente episodische Migräne mit einigen Kopfschmerztagen im Monat. Diese geht über in eine hochfrequente episodische Migräne mit zehn bis 14 Tagen pro Monat, aus der dann eine chronische Migräne entsteht [12].

Jedes Jahr entwickelt sich jedoch ebenfalls bei einigen der Betroffenen eine chronische Migräne spontan wieder zurück in eine episodische Migräne [13]. Leider sind die Faktoren, die bei dieser Entwicklung eine Rolle spielen, bislang nicht bekannt.

Besser bekannt sind hingegen sowohl modifizierbare als auch nicht modifizierbare Risikofaktoren für den Übergang einer episodischen in eine chronische Migräne (**Abb. 4**). Zu den modifizierbaren Faktoren gehört die Zahl der Attacken, die das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Migräne erhöht. Dies gilt ebenfalls für den Medikamentenübergebrauch: Die Einnahme von akut gegen Kopfschmerz wirkenden Medikamenten an mehr als zehn Tagen im Monat begünstigt das Entstehen einer chronischen Migräne.

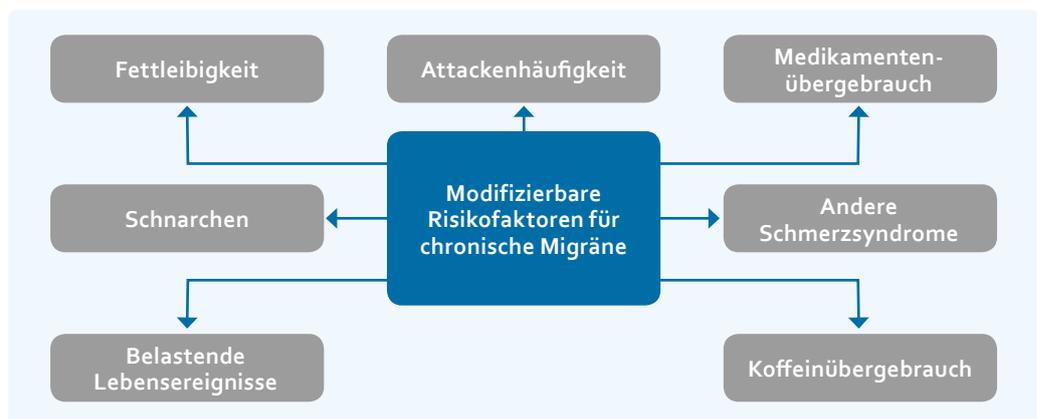


Abbildung 4
Modifizierbare Risikofaktoren für ein Fortschreiten einer episodischen zu einer chronischen Migräne

Auch das gemeinsame Vorliegen einer episodischen Migräne und anderer Schmerzsyndrome, wie Rückenschmerzen, begünstigt die Chronifizierung der Migräne. Bei einem Koffeinübergebrauch, d. h. ab drei Koffeineinheiten (drei Gläser Cola oder drei Tassen Kaffee) steigt das Risiko, eine chronische Migräne zu entwickeln, ebenfalls. Zu weiteren Risikofaktoren gehören belastende Lebensereignisse, Schnarchen, Bruxismus (Zähneknirschen) und Fettleibigkeit. Übergewicht führt zwar nicht dazu, dass das Migränerisiko steigt, aber bei Vorliegen einer Veranlagung zur Migräne erhöht Übergewicht das Risiko, eine chronische Migräne zu entwickeln.

BEHANDLUNG DER CHRONISCHEN MIGRÄNE: GRUNDSÄTZE

Die Behandlung der chronischen Migräne zielt darauf ab, die Auswirkungen auf den Alltag zu minimieren und möglichst mit der Zeit eine Rückentwicklung zur episodischen Migräne zu bewirken. Eine wichtige Voraussetzung hierfür ist die richtige Diagnose, denn in einer amerikanischen Studie hatten von 520 Patienten mit chronischer Migräne nur 20 % die korrekte Diagnose erhalten [14]. Erfahrungsgemäß dominieren hierbei derzeit in Deutschland eher die Unterdiagnosen und nicht die Fehl- oder Überdiagnosen.

Zu den Grundsätzen der Behandlung gehört es, im Gespräch oder auch mithilfe eines Kopfschmerztagebuches alle Auslöse- und Verstärkungsfaktoren, die zu einer Chronifizierung beitragen, zu identifizieren, um sie dann zu minimieren bzw. auszuschalten [15]. Auch der aktuelle Medikamentenverbrauch bzw. -über-

gebrauch muss erfasst werden [15]. Der hierauf basierend erstellte Behandlungsplan umfasst immer medikamentöse und nicht medikamentöse Maßnahmen, da sich eine chronische Migräne meist nicht allein durch Medikamente suffizient behandeln lässt.

MEDIKAMENTÖSE AKUTBEHANDLUNG: GRUNDSÄTZE UND WIRKSTOFFE

Um das Chronifizierungsrisiko zu minimieren, sollten akute Medikamente, die den Schmerz lindern, maximal an zehn Tagen pro Monat eingenommen werden [16, 17]. Nach der verfügbaren, insgesamt unzureichenden Datenlage zur Attackenbehandlung bei chronischer Migräne sind Triptane gegenüber Ergotaminen aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit zu bevorzugen [18]. Zusammenfassend gilt folgende Faustregel: Der Einsatz von Akutmedikamenten ist möglich – wenn er erfolgt, sollten am besten Triptane für maximal zehn Tage im Monat eingenommen werden.

MEDIKAMENTÖSE AKUTBEHANDLUNG: ÜBERGEBRAUCH

Es ist wichtig, Migränepatienten den vermeintlich paradoxen Zusammenhang klarzumachen, dass die akute Schmerzmedikation zumindest in Europa der wichtigste Chronifizierungsfaktor ist. Wie eine Befragung amerikanischer Migränepatienten zeigte, erfüllten 15,4 % der Befragten die Kriterien für Medikamentenübergebrauch [19]. Zudem nahmen die Befragten mit Übergebrauch signifikant häufiger Triptane (31,3 % vs. 14,2 %) und Opioide (23,8 % vs. 8,0 %) ein. Die mit etwa 60 % überwiegende Mehrheit nahm meist nicht verschreibungspflichtige nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) ein [19]. Es ist bekannt, dass sich ein Medikamentenübergebrauch deutlich schneller entwickelt, wenn Triptane, Opioide und Kombinationsanalgetika eingenommen werden, verglichen mit einfachen Analgetika [20]. In Deutschland geht man davon aus, dass etwa 40 bis 50 % aller Patienten mit chronischen Kopfschmerzen einen Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln betreiben [20].

Dabei unterscheidet sich die Definition des Übergebrauches bei den genannten Wirkstoffklassen: Bei Ergotaminen, Triptanen, Opioiden oder Kombinationsanalgetika stellt die Einnahme an zehn oder mehr Tagen pro Monat bereits einen Übergebrauch dar. Bei Nichtopioidanalgetika, wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen oder Diclofenac, liegt dieser hingegen bei 15 oder mehr Tagen Einnahme im Monat vor [20].

Die Betroffenen geraten in diesen Fällen in einen Teufelskreis: Sie haben Kopfschmerzen und nehmen daher akut ein Medikament. Die Akutmedikation erzielt zunächst Wirkung, die jedoch allmählich nachlässt. Der Schmerz tritt daher schnell erneut auf, sodass der Patient nach kurzer Zeit erneut ein Schmerzmittel einnimmt. Das System schaukelt sich auf, die Frequenz der Attacken nimmt zu. Im Amerikanischen wird dieser Kopfschmerz auch Rebound Headache genannt. Demnach ist der Kopfschmerz infolge eines Medikamentenübergebrauches eigentlich ein Kopfschmerz, der aufgrund der nachlassenden Wirkung der Medikamente auftritt.

Beim Kopfschmerz infolge eines Medikamentenübergebrauches gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder werden die akuten Medikamente abrupt abgesetzt, wodurch der Patient über ein bis zwei Wochen Entzugssymptome entwickelt, bevor er auf eine prophylaktische Medikation umgestellt wird, oder die Akutmedikamente werden ausgeschlichen. Gemäß einer Studie, an der Patienten mit etwa 25 Kopfschmerztagen im Monat und Übergebrauch teilnahmen, führte ein alleiniges abruptes Absetzen der Akutmedikamente zu einer Abnahme der Kopfschmerztage auf etwa 20 im Monat [21]. Bei Kombination des abrupten Absetzens mit einer Prophylaxe, beispielsweise einem Betablocker oder Topiramaten, reduzierte sich die Zahl der Kopfschmerztage signifikant stärker auf etwa 15 im Monat. Nach zwölf Monaten wiesen 53 % der Patienten in der Prophylaxegruppe eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage im Vergleich zu 25 % in der Entzugsgruppe auf ($P = 0,081$) [21].

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE: GRUNDSÄTZE

Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, den Teufelskreis von Häufigkeit der Akutmedikation und Chronifizierung des Kopfschmerzes mithilfe von medikamentösen und nicht medikamentösen prophylaktischen Maßnahmen zu durchbrechen. Hierbei ist eine Vielzahl von Aspekten zu berücksichtigen, die sich in den aktuellen S1-Leitlinien zur Behandlung der Migräne und zum Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln finden [18, 20]. So spielt zunächst die Aufklärung eine zentrale Rolle. Denn in der Regel lässt sich die Zahl der Tage mit Kopfschmerz zwar verringern, doch eine Halbierung ist bereits ein Erfolg; ganz verschwinden wird der Schmerz meist nicht. Zudem dauert es mehrere Monate, bis sich der Erfolg einer Prophylaxe abschätzen lässt. Bei der Wahl der Medikamente müssen die Nebenwirkungen und Wirkungen gegeneinander abgewogen und auch die Begleiterkrankungen berücksichtigt werden.

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE: WIRKSTOFFE

Bei den verfügbaren Wirkstoffen für die Therapie der Migräne unterscheidet die S1-Leitlinie zwischen zwei Gruppen: Medikamenten mit guter und Medikamenten mit geringer Evidenz (● **Abb. 5**) [18]. Zu den Medikamenten mit guter Evidenz gehören oral anzuwendende Betablocker, Flunarizin, Valproinsäure, Topiramate und Amitriptylin sowie zu injizierendes Onabotulinumtoxin A. Im Rahmen dieses CME-Modules ist die Bezeichnung Onabotulinumtoxin A gleichzusetzen mit Botulinumtoxin Typ A. Während die erstgenannten bei allen Migräneformen eingesetzt werden können, beschränkt sich die Zulassung von Botulinumtoxin Typ A auf die chronische Migräne. Bei den Medikamenten mit geringer Evidenz ist der Wirkunterschied gegenüber Placebo im Durchschnitt weniger gut oder die Datenlage schlecht.

Medikamente mit guter Evidenz:

- Betablocker: Propranolol, Metoprolol, (Bisoprolol)
- Flunarizin
- Valproinsäure
- Topiramate*
- Amitriptylin (TCAs)
- Onabotulinumtoxin A (nur bei chronischer Migräne)*

Medikamente mit geringerer Evidenz:

- Opipramol**
- (ASS)
- Magnesium
- Magnesium plus Vitamin B2 plus Coenzym Q 10
- ACE Hemmer** (Lisinopril)
- Sartane** (Candesartan)

Additiv oder alternativ zur nicht medikamentösen und medikamentösen Prophylaxe:

- nicht invasive Neuromodulation
- (ASS)
- ggf. okzipitale Nervenblockade
- bei refraktären Verläufen ggf. auch invasive Neuromodulation

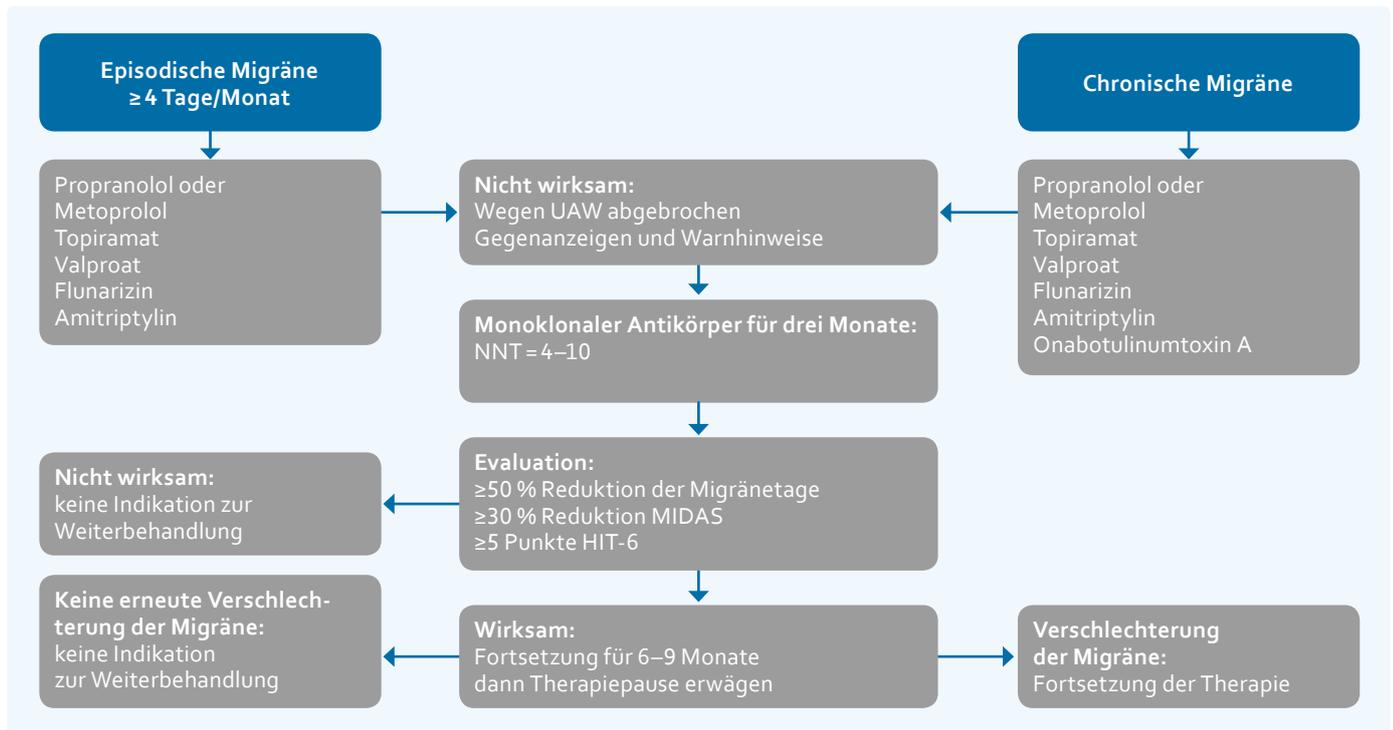
*Evidenz aus prospektiven Studien zur chronischen Migräne, Botulinumtoxin kann eingesetzt werden, wenn zwei Prophylaxen zuvor nicht wirksam waren. **Off-Label Anwendung

Abbildung 5
Wirkstoffe zur medikamentösen Therapie der Migräne mit guter bzw. geringerer Evidenz (mod. nach [18])

Gemäß S1-Leitlinie kann in der Therapie der chronischen Migräne unter den Wirkstoffen mit guter Evidenz im Prinzip frei gewählt werden (Abb. 7) [22]. Bei Patienten mit chronischer Migräne und Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (MOH) haben sich Topiramate, Botulinumtoxin Typ A und Amitriptylin als wirksam erwiesen [20]. Bei Topiramate ist jedoch zu beachten, dass der Einsatz zulassungsgemäß erst nach Versagen und bei unzureichender Verträglichkeit von Betablockern erfolgen darf. Valproinsäure hat keine Zulassung zur Migräneprophylaxe, kann aber als Off-Label-Use zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verschrieben werden – allerdings nur durch Neurologen und Nervenärzte [23]; derzeit hat jedoch kein Hersteller in die Kostenübernahme bei Migräne eingewilligt, sodass diese Entscheidung praktisch nicht umgesetzt werden kann. Botulinumtoxin Typ A ist schließlich eine Option, wenn andere der genannten Therapien nicht wirksam oder verträglich waren.

Sind die Wirkstoffe aus der Gruppe mit guter Evidenz nicht wirksam, nicht verträglich oder aufgrund von Gegenanzeigen nicht anwendbar, kann eine zunächst dreimonatige intravenöse bzw. subkutane Therapie mit monoklonalen Antikörpern

gegen Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) oder den CGRP-Rezeptor erfolgen (● **Abb. 6**) [22]. Ergibt eine anschließende Evaluation ein ausreichendes Ansprechen, wird die Therapie für sechs bis neun Monate fortgesetzt.



MEDIKAMENTÖSE THERAPIE: HERAUSFORDERUNGEN DER ORALEN THERAPIE

Beim Einsatz der oralen Wirkstoffe in der Prophylaxe der chronischen Migräne gibt es zwei Herausforderungen: Zum einen wurden sie in dieser Indikation bislang nur in wenigen Studien untersucht. Für Topiramate gibt es unter anderem zwei größere, doppelblinde Studien, in denen das Antikonvulsivum in der Behandlung der chronischen Migräne eine bessere Wirksamkeit erzielte als Placebo [24, 3]. Zu Valproinsäure liegen kleinere Studien für dieses Einsatzgebiet vor [25, 26, 27]. Für die anderen oralen Wirkstoffe sind hingegen keine Studien speziell zur Wirksamkeit bei chronischer Migräne verfügbar.

Zum anderen ist die Adhärenz unter den oralen Wirkstoffen schlecht. So zeigte die gepoolte Auswertung von mehreren Studien, dass bereits nach zwei Monaten viele Patienten die Behandlung abbrechen, nach zwölf Monaten nimmt nur noch maximal die Hälfte die Prophylaxe ein. Ein wichtiger Grund, vor allem bei der Behandlung mit Topiramate oder Amitriptylin, waren die Nebenwirkungen [28]. Dies bestätigte eine weitere Studie, in der die Adhärenz bei Patienten mit chronischer Migräne, die eine vorbeugende, orale Migränemedikation anwendeten, bereits nach sechs Monaten gering war (26 bis 29 %) und sich nach zwölf Monaten noch weiter verschlechterte (17 bis 20 %) (● **Abb. 7**) [29].

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE: BOTULINUMTOXIN TYP A

Im Rahmen des internationalen, multizentrischen Studienprogramms PREEMPT wurden Patienten mit chronischer Migräne über zwölf Wochen standardisiert mit 155 bis 195 Einheiten Botulinumtoxin Typ A an definierten Stellen in Kopf- und Nackenmuskeln behandelt.

Die Zulassung in Deutschland besteht seit 2011 zur Linderung der Symptome bei Erwachsenen, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens acht Tage mit Migräne) und

Abbildung 6

Empfehlungen zum prophylaktischen Einsatz von Wirkstoffen mit guter Evidenz und von monoklonalen Antikörpern bei Migräne (mod. nach [22])

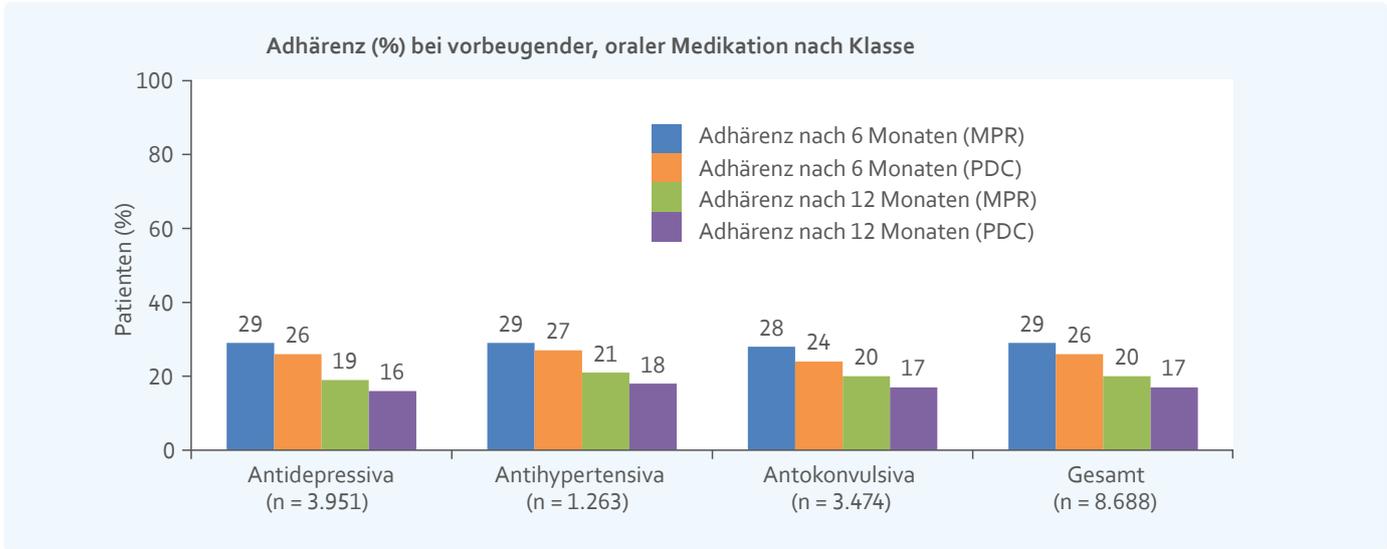


Abbildung 7
Adhärenz bei Patienten mit chronischer Migräne unter oraler Medikation (mod. nach [29])

die auf prophylaktische Migränemedikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [30].

Der Wirkmechanismus von Botulinumtoxin Typ A ist noch nicht abschließend geklärt. Injektionen unter die Haut oder am Kopf verringern jedoch die periphere Stimulation von afferenten Neuronen, deren Sensibilisierung vermutlich bei Migräne eine zentrale Rolle spielt. Denn infolge einer Stimulierung der afferenten Neuronen, beispielsweise durch chemische Reize oder Muskelverspannungen, werden im Zentralnervensystem Neurotransmitter, u. a. Peptide und Glutamat, freigesetzt, die zu einer zentralen Sensibilisierung führen. Dies wiederum bewirkt in der Peripherie die Expression und Ausschüttung von Neuropeptiden wie Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP), die ihrerseits eine periphere Sensibilisierung vorantreiben (● **Abb. 8**) [31–34].

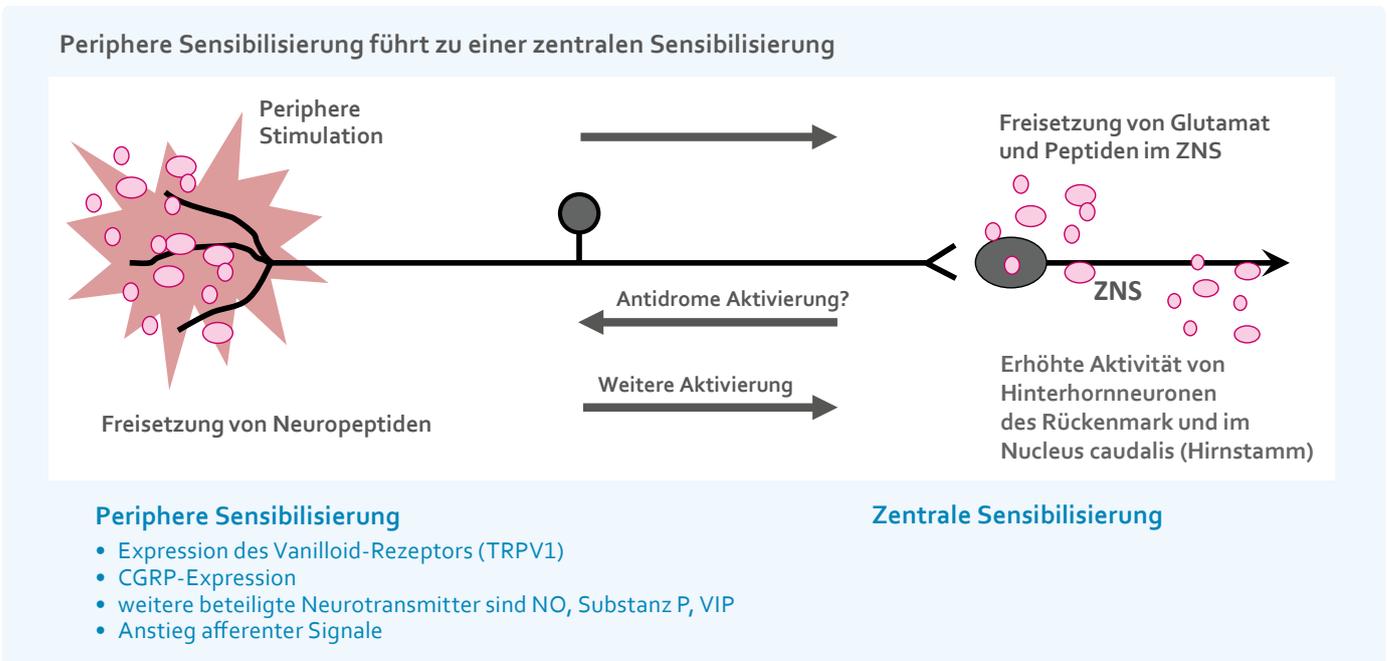
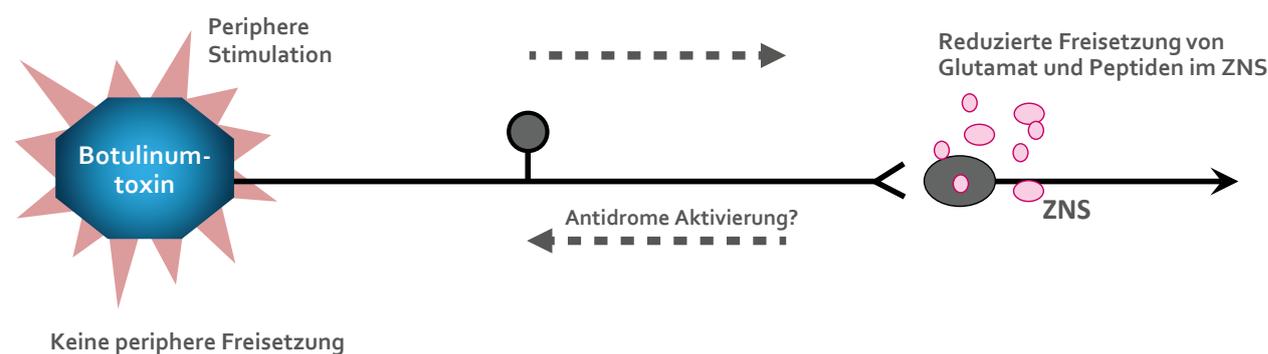


Abbildung 8
Mutmaßliche Pathophysiologie bei chronischer Migräne (mod. nach [31–34])

Viele Patienten mit chronischer Migräne haben erhöhte CGRP-Serumspiegel. Erhalten sie Injektionen mit Botulinumtoxin Typ A, kommt es zu einem signifikanten Abfall der durchschnittlichen CGRP-Konzentration ($p < 0,0001$) [35]. Das könnte die Sensibilisierung der peripheren Nervenzellen sowie indirekt die zentrale Sensibilisierung reduzieren (● **Abb. 9**) [36, 37, 34].

BoNTA* könnte eine periphere Sensibilisierung sowie indirekt eine zentrale Sensibilisierung reduzieren



Periphere Sensibilisierung wird vermindert durch Verhinderung der:

- Freisetzung von CGRP
- Capsaicin-induzierte Response
- Vanilloid-Rezeptor-Expression

Könnte indirekt verhindern:

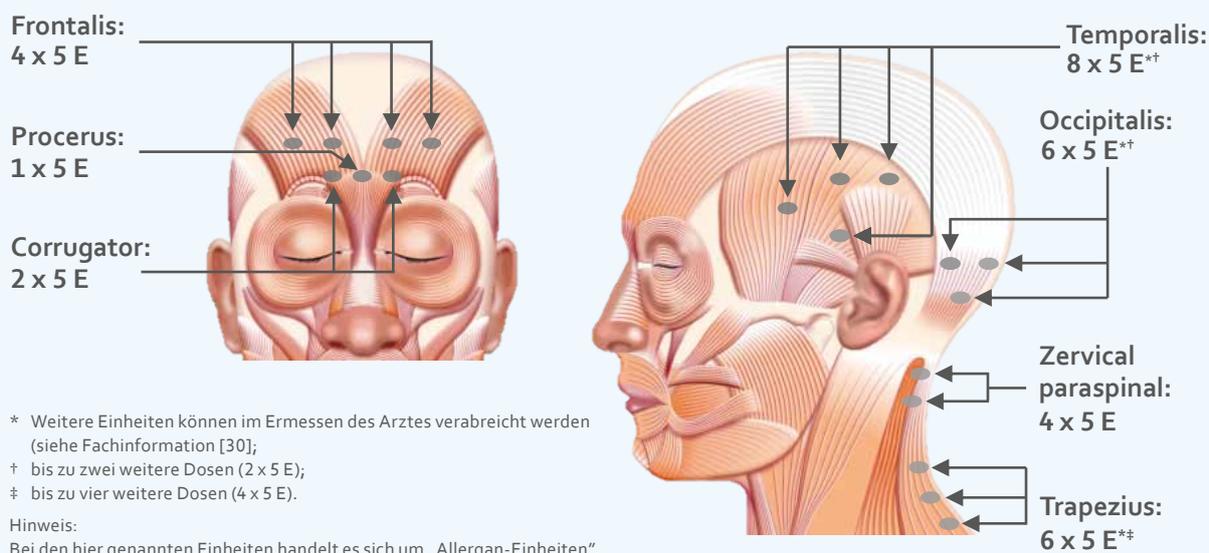
- Zentrale Sensibilisierung verhindert c-Fos-Genexpression

*BoNTA = Botulinumtoxin Typ A; die klinische Relevanz dieser präklinischen Ergebnisse muss noch weiter untermauert werden

Die Injektionen mit Botulinumtoxin Typ A bei chronischer Migräne erfolgen alle zwölf Wochen nach dem PREEMT-Schema. Injiziert werden je fünf Allergan-Einheiten an 31 definierten Punkten in sieben spezifische Muskelgruppen (occipitalis, trapezius, corrugator, frontalis, procerus, temporalis, zervikal paraspinal) (● Abb. 10). Ergänzend können bei klinischem Bedarf nach dem „Follow-the-Pain“-Paradigma bis zu 40 Allergan-Einheiten injiziert werden, auch hier je fünf Allergan-Einheiten pro Punkt, sodass eine Gesamtdosis von 195 Allergan-Einheiten nicht überschritten wird. Die zusätzlichen Injektionen erfolgen in Abhängigkeit von der Schmerzlokalisierung in bis zu drei spezifische Muskelgruppen (occipitalis, temporalis und trapezius) [30].

Abbildung 9

Mutmaßlicher Wirkmechanismus von Botulinumtoxin Typ A bei chronischer Migräne (mod. nach [37, 36, 34])



In der gepoolten Analyse der PREEMPT-Studie konnte Botulinumtoxin Typ A bei Patienten mit chronischer Migräne die Zahl der Kopfschmerztage signifikant stärker reduzieren als Placebo: Nach 24 Wochen war bei 47,1 % gegenüber 35,1 % der Patienten ($p < 0,001$) eine Reduktion der Kopfschmerztage um mindestens 50 % zu verzeichnen, bei 22,8 % bzw. 15,5 % ($p = 0,002$) der Patienten nahm die Zahl der Kopfschmerztage um mindestens 75 % ab [39, 40, 51].

Abbildung 10

Definierte Injektionsstellen für Botulinumtoxin Typ A bei chronischer Migräne (mod. nach [38, 30])

Die Wirksamkeit von Botulinumtoxin Typ A hielt in der Langzeitstudie COMPEL über zwei Jahre an [41]. Hier sank die Zahl der Kopfschmerztage von durchschnittlich 22,0 pro Monat zu Studienbeginn auf 11,3 pro Monat nach 108 Wochen, was einer Halbierung entspricht. Das bestätigt auch die klinische Erfahrung: Patienten, die mithilfe von Botulinumtoxin Typ A ihre chronische Migräne im Griff haben, wollen selbst bei einem guten Zustand und gutem Befinden keine Therapiepause machen.

MEDIKAMENTÖSE PROPHYLAXE: MONOKLONALE CGRP- UND CGRP-REZEPTOR-ANTIKÖRPER

Beim Wirkmechanismus der neuen monoklonalen Antikörper, die zur Behandlung einer Migräne mit mindestens vier Migränetagen/Monat zugelassen sind, spielt CGRP ebenfalls eine Rolle. Denn die Antikörper sind entweder gegen CGRP selbst (Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab) oder gegen den CGRP-Rezeptor gerichtet (Erenumab). In den entsprechenden Zulassungsstudien konnten die monoklonalen Antikörper bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne eine Überlegenheit gegenüber Placebo bei zugleich guter Verträglichkeit erzielen. Die 50%igen Ansprechraten bei chronischer Migräne betragen nach drei Monaten 27 bis 57 % (gegenüber 15 bis 40 % unter Placebo). Die Zahl der Migränetage pro Monat wurde um 4,3 bis 6,6 Tage reduziert [22].

Gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) dürfen die monoklonalen Antikörper bei Patienten mit episodischer Migräne allerdings nur verordnet werden, wenn jeweils eine Substanz aus den vier zugelassenen medikamentösen pharmakologischen Gruppen Betablocker (Metoprolol oder Propranolol), Flunarizin, Topiramamat oder Amitriptylin nicht wirksam waren, nicht vertragen wurden oder gegen die Einnahme Kontraindikationen oder Warnhinweise bestehen. Patienten mit chronischer Migräne müssen zusätzlich nicht auf eine Therapie mit Botulinumtoxin Typ A angesprochen haben [22].

Kommen die monoklonalen CGRP- und CGRP-Rezeptor-Antikörper zum Einsatz, ist gemäß S1-Leitlinie nach drei Monaten der Therapieerfolg zu evaluieren. Demnach sollte bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne in dieser Zeit die Zahl der monatlichen Kopfschmerztage durchschnittlich um 50 % oder mehr im Vergleich zur Vorbehandlung abgenommen haben (Tagebuchdokumentation empfohlen). Als alternative, klinisch akzeptable Kriterien werden signifikante Verbesserungen von validierten, migränespezifischen, patientenbezogenen Outcome-Messungen angesehen, wie eine 30%ige Reduktion des MIDAS-Scores (Migraine Disability Assessment Score) bei Patienten mit Basiswerten über 20 oder eine Reduktion um mindestens fünf Punkte beim HIT-6 (6-Punkte-Headache-Impact-Test) [22].

Bei nicht befriedigendem Effekt sollte die Therapie beendet werden, andernfalls erfolgt sie über weitere sechs bis neun Monate. Anschließend sollte anhand eines Auslassversuches die anhaltende Notwendigkeit der Therapie überprüft werden [22].

NICHT MEDIKAMENTÖSE PROPHYLAXE

Auch zur nicht medikamentösen Behandlung von Migräne gibt es eine Leitlinie [42]. Zu den hier empfohlenen Maßnahmen gehören die Beratung, Entspannungsverfahren (bei Migräne insbesondere progressive Muskelrelaxation nach Jacobson), Ausdauertraining (aerober Sport), die kognitive Verhaltenstherapie (eine spezifische Form der Psychotherapie) und die Biofeedbacktherapie. Es besteht zudem ausreichend Evidenz, dass die Effekte am besten sind bei Kombination von verhaltenstherapeutischen Interventionen und Pharmakotherapie [42]. Doch leider gibt es in Deutschland nur wenige Therapeuten mit Erfahrungen in diesem Bereich.

Bei chronischer Migräne wird in letzter Zeit zudem zunehmend versucht, beispielsweise den Nervus vagus mit hochfrequentem Strom transdermal zu stimulieren [43].

Das gelingt etwa mithilfe einer Ohrelektrode, die der Patient abgestimmt auf seine Migräneattacken selbst kontrollieren kann, oder mit einem Stimulator, der am Hals im Verlauf des Nervus vagus angesetzt wird.

Auch eine Stimulierung des Nervus occipitalis major ist möglich. In einem systematischen Review konnte hierfür ein positiver Effekt auf die chronische Migräne gezeigt werden, der allerdings nicht sehr ausgeprägt war [44]. Eine kombinierte Stimulation mehrerer Nerven mithilfe von implantierten Elektroden wird teilweise ebenfalls probiert, doch die Evidenz hierzu ist sehr gering.

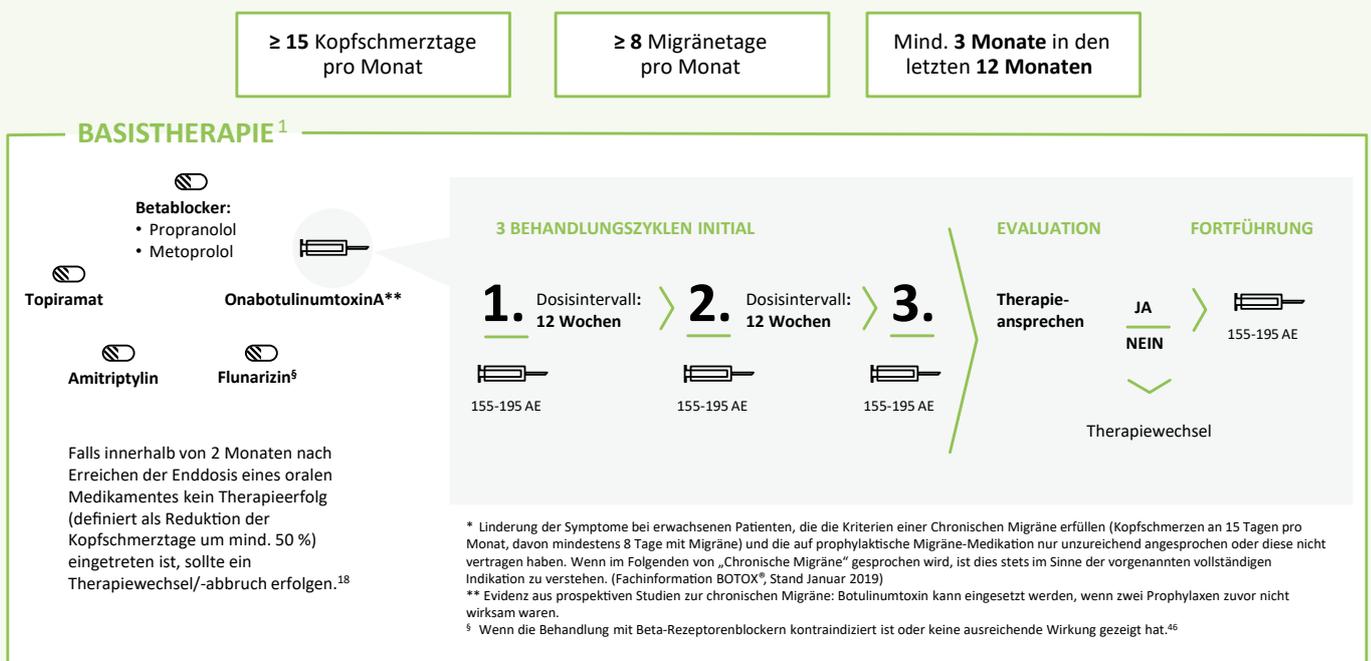
Zu weiteren nicht medikamentösen Verfahren gehört die Akupunktur, die allerdings in anspruchsvollen Studien nicht besser wirksam war als Betablocker und daher gemäß G-BA keine Leistung der Gesetzlichen Krankenkassen ist. Da Patienten, die unter Migräne mit Aura leiden, häufig ein offenes Foramen ovale haben, ist dessen Verschluss einen Versuch wert. Oft wird die Aura dadurch seltener, die Migräne selbst bessert sich allerdings meist nicht [45]. Hierzu laufen derzeit weitere Studien, sodass künftig vielleicht besser abzuschätzen ist, welche Patienten von einer derartigen Intervention profitieren können.

Darüber hinaus wird eine Vielzahl von Verfahren propagiert, deren Wirksamkeit nicht belegt ist. Hierzu zählen unter anderen die Durchtrennung des Musculus corrugator, die Homöopathie und die invasive Stimulation des Ganglion sphenoplatinum.

Abbildung 11
Pharmakologische Basistherapie bei chronischer Migräne (mod. nach [18, 46])

FAZIT: PHARMAKOTHERAPIESCHEMA BEI CHRONISCHER MIGRÄNE*

Zusammenfassend gibt es bei chronischer Migräne eine Basistherapie, bestehend aus den oralen Wirkstoffen Topiramaten, Betablockern, Amitriptylin und Flunarizin mit Zulassung für die Migräne sowie aus dem injizierbaren Botulinumtoxin Typ A mit Zulassung speziell für die chronische Migräne [30]. Vor dem Einsatz von Botulinumtoxin Typ A müssen wenigstens zwei erfolglose (d. h. keine Reduktion der Kopfschmerztag um mindestens 50 %) Behandlungsversuche mit einem oralen Basistherapeutikum durchgeführt worden sein (● **Abb. 11**).

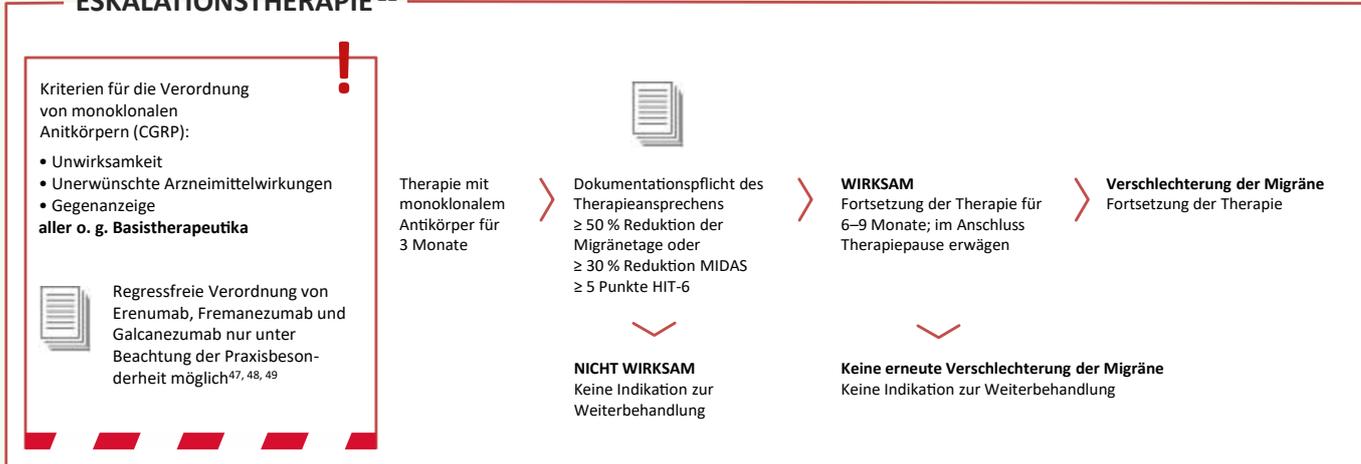


Abkürzung: AE = Allergan-Einheiten

Die Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A sollte jeweils im Abstand von zwölf Wochen mit zwei bis drei Injektionszyklen durchgeführt werden, da eine gute Wirksamkeit oft erst nach der zweiten oder auch dritten Behandlung eintritt. Hat sich bis dahin ein gutes Ansprechen eingestellt, wird die Therapie fortgeführt. Ist das Ansprechen nicht zufriedenstellend, sollte sie beendet werden.

Für die Eskalationstherapie nach Versagen von Botulinumtoxin Typ A stehen monoklonale CGRP- und CGRP-Rezeptor-Antikörper zur Verfügung (■ **Abb. 12**) [22]. Hierbei sind sowohl die Kriterien für die Verordnung als auch das Ansprechen der Therapie gut zu evaluieren und zu dokumentieren. Für die Wirksamkeit sind die Kopfschmerztage ein gutes Kriterium, aber auch die Lebensqualität ermittelt anhand des MIDAS-Scores sollte erfasst werden. Nach diesem Schema, bestehend aus Basis- und Eskalationstherapie, lässt sich heute der überwiegende Teil der Menschen mit chronischer Migräne suffizient behandeln, sodass sich ihre Lebensqualität wieder deutlich verbessert.

ESKALATIONSTHERAPIE²²



Abkürzungen: CGRP = Calcitonin Gene-Related Peptide; HIT-6 = Headache Impact Test-6; MIDAS = Migraine Disability Assessment Score

Abbildung 12
 Pharmakologische Eskalationstherapie bei chronischer Migräne (mod. nach [22, 47, 48, 49])

LITERATUR

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3d edition. *Cephalgia* 2018;38(1):1–211
2. Dodick DW. Clinical clues and clinical rules: Primary vs secondary headache. *Adv Studies Med* 2003;3:550–5.
3. Silberstein SD et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:170–180
4. Bigal, ME, Lipton, RB. The differential diagnosis of chronic daily headaches: an algorithm-based approach. *J Headache Pain* 2007;8:263–72
5. Natoli JL et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalgia* 2010;30:599–609
6. Lipton RB et al. A Comparison of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study and American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study: Demographics and Headache-Related Disability. *Headache* 2016; 56(8): 1280–1289
7. Adams AM et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalgia* 2015;35:563–78
8. Buse DC et al. Adolescent Perspectives on the Burden of a Parent’s Migraine: Results from the CaMEO Study. *Headache* 2018;58(4):512–524
9. Lipton RB et al. Is migraine a progressive brain disease? *JAMA*. 2004;291:493–4
10. Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology* 2009;72:S3–S7
11. Munakata J et al. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 2009;49:498–508
12. Lipton RB et al. Improving the classification of migraine subtypes: an empirical approach based on factor mixture models in the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 2014;54:830–849
13. Bigal ME et al. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol* 2009;22:269–276
14. Bigal ME et al. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 2008a;71:559–566

15. Dodick DW. Clinical practice. Chronic daily headache. *N Engl J Med* 2006;354:158–165
16. Diener HC et al. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol* 2004;3:475–483
17. Bigal ME et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008b;48:1157–68
18. Diener HC et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2018a, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://dgn.org/leitlinien/II-030-057-2018-therapie-der-migraeneattacke-und-prophylaxe-der-migraene/> (abgerufen Juni 2022)
19. Schwedt TJ et al. Factors associated with acute medication overuse in people with migraine: results from the 2017 migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain* 2018;19(1):38
20. Diener HC, Kropp P et al. Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse Headache = MOH), S1-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 29.06.2022)
21. Hagen K et al. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia* 2009;29:221–232
22. Diener HC, May A et al. Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online:www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 29.06.2022)
23. BA-Beschluss 20.3.2020: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Teil A Ziffer V, Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter, Aktualisierung. www.g-ba.de/downloads/40-268-6437/2020-03-20_AM-RL-VI_Valproinsaeure-Migraeneprophylaxe_TrG.pdf (abgerufen am 29.06.2022)
24. Diener HC et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814–823
25. Bartolini M et al. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:277–279
26. Kashipazha D et al. Levetiracetam in Compare to Sodium Valproate for Prophylaxis in Chronic Migraine Headache: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Curr Clin Pharamcol* 2017;12(1):55–59
27. Ebrahimi-Monfared M et al. Use of melatonin versus valproic acid in prophylaxis of migraine patients: A double-blind randomized clinical trial. *Restor Neurol Neurosci* 2017;35(4):385–393
28. Hepp Z et al. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm* 2014;20:22–33
29. Hepp Z et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015;35:478–488
30. Fachinformation Botox® (Botox syn. Onabotulinumtoxin A, Stand Mai 2022)
31. Cervero F et al. Secondary hyperalgesia and presynaptic inhibition: an update. *Eur J Pain* 2003;7(4):345–351
32. Messlinger K et al. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med* 2011;60(3):82–89
33. Messlinger K et al. CGRP and NO in the trigeminal system: mechanisms and role in headache generation. *Headache* 2012;52:1411–1427
34. Morenilla-Palao C et al. Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity. *J Biol Chem* 2004;279(24):25665–25672
35. Cernuda-Morollón E et al. Onabotulinumtoxin A decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain*. 2015;156:820–824
36. Gazerani P et al. Botulinum toxin type A reduces capsaicin-evoked sensory and vasomotor responses in human skin. *Neurotox Res* 2006;9:228
37. Jeynes LC et al. Evidence for the use of botulinum toxin in the chronic pain setting – a review of the literature. *Pain Practice* 2008;8(4):269–76

38. Blumenfeld AM et al. Insights into the Functional Anatomy Behind the PREEMPT Injection Paradigm: Guidance on Achieving Optimal Outcomes. *Headache* 2017;57:766–777
39. Aurora SK et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011;51:1358–1373
40. Dodick DW et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921–936
41. Blumenfeld A et al. Long-term study of the efficacy and safety of Onabotulinumtoxin A for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):13
42. Knopp P et al. Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, Stand 2016: https://www.dmkg.de/files/dmkg.de/Empfehlungen/Leitlinie_Entspannungsverfahren%20und%20verhaltenstherapeutische_Intervention.pdf (abgerufen am 29.06.2022)
43. Straube A et al. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain*. 2015;16:63
44. Chen YF et al. Occipital Nerve Stimulation for Chronic Migraine – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(3):e0116786
45. Mattle HP et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016;37:2029–2036
46. Fachinformation Flunarizin acis® (Flunarizin), Stand März 2020
47. Praxisbesonderheit Erenumab 2019. www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/18083pb20181101.pdf (abgerufen am 29.06.2022)
48. Praxisbesonderheit Fremanezumab 2019. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/19038pb20190515.pdf (abgerufen am 29.06.2022)
49. Praxisbesonderheit Galcanezumab 2019. www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/19025pb20200401.pdf (abgerufen am 29.06.2022)
50. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
51. Dodick DW et al. Onabotulinumtoxin A for chronic migraine treatment: 75% responder analysis from double-blind, randomized, placebo-controlled phase of PREEMPT *J Headache Pain* 2013; 14(Suppl 1):P197
52. Silberstein SD et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:170–180

Autor

Prof. Dr. med. Dr. phil. Stefan Evers
CA Neurologie
Facharzt für Neurologie,
spezielle Schmerztherapie,
Schlafmedizin und Intensivmedizin
Krankenhaus Lindenbrunn
Lindenbrunn 1
31863 Coppenbrügge

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: Kurhan – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/ Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Was gilt nach einer groben Faustregel zur Häufigkeit von Kopfschmerz?

- Jeder 1000. Mensch hat fast jeden Tag Kopfschmerzen und einen erheblichen Leidensdruck.
- Jeder 50. Mensch hat fast jeden Tag Kopfschmerzen und einen erheblichen Leidensdruck.
- Jeder 100. Mensch hat fast jeden Tag Kopfschmerzen und einen erheblichen Leidensdruck.
- Jeder dritte Mensch hat fast jeden Tag Kopfschmerzen und einen erheblichen Leidensdruck.
- Jeder 500. Mensch hat fast jeden Tag Kopfschmerzen und einen erheblichen Leidensdruck.

? Welche Kriterien treffen auf die chronische Migräne gemäß Klassifikation der International Headache Society (IHS) zu?

- Kopfschmerzen, die für mehr als drei Monate an mindestens 15 Tagen im Monat auftreten und die an mindestens acht Tagen im Monat für mehr als drei Monate die Kriterien einer Migräne erfüllen.
- Kopfschmerzen, die für mehr als fünf Monate an mindestens zwölf Tagen im Monat auftreten und die an mindestens zehn Tagen im Monat für mehr als drei Monate die Kriterien einer Migräne erfüllen.
- Kopfschmerzen, die für mehr als zwei Monate an mindestens 18 Tagen im Monat auftreten und die an mindestens zwölf Tagen im Monat für mehr als zwei Monate die Kriterien einer Migräne erfüllen.
- Kopfschmerzen, die für mehr als sechs Monate an mindestens 15 Tagen im Monat auftreten und die an mindestens acht Tagen im Monat für mehr als sechs Monate die Kriterien einer Migräne erfüllen.
- Kopfschmerzen, die für mehr als drei Monate an mindestens 20 Tagen im Monat auftreten und die an mindestens acht Tagen im Monat für mehr als drei Monate die Kriterien einer Migräne erfüllen.

? Was gehört *nicht* zur Liste der besorgniserregenden Merkmale, die Teil jeder Kopfschmerzanamnese sein sollte?

- Alter über 50 Jahre
- Systemische Symptome oder sekundäre Risikofaktoren
- Frühe Kopfschmerzgeschichte
- Kopfverletzung in der Anamnese
- Orthostatisches/posturales Auftreten

? Was gehört *nicht* zu den modifizierbaren Risikofaktoren für ein Fortschreiten zur chronischen Migräne?

- Medikamentenübergebrauch
- Fettleibigkeit
- Attackenhäufigkeit
- Schnarchen
- Zustand nach Kopfverletzung

? Wie lange sollten bei Kopfschmerz akute Medikamente, die den Schmerz lindern, maximal eingenommen werden, um das Chronifizierungsrisiko zu minimieren?

- 20 Tage pro Monat
- Zehn Tage pro Monat
- Zehn Tage pro Vierteljahr
- Zwei Tage pro Woche
- Fünf Tage pro Monat

? Was gehört gemäß S1-Leitlinie nicht zu den Wirkstoffen mit guter Evidenz für die Therapie der Migräne?

- Valproinsäure
- Flunarizin
- Metoprolol
- Lisinopril
- Botulinumtoxin Typ A

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage trifft auf die CGRP- oder CGRP-Rezeptor-Antikörper *nicht* zu?

- Es gibt keine Voraussetzung für ihren Einsatz, alle Patienten mit Migräne können mit ihnen behandelt werden.
- Sie konnten in den entsprechenden Zulassungsstudien bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne eine Überlegenheit gegenüber Placebo erzielen.
- Sie dürfen bei Patienten mit episodischer Migräne nur verordnet werden, wenn jeweils eine Substanz aus den vier zugelassenen medikamentösen pharmakologischen Gruppen Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin nicht wirksam waren, nicht vertragen wurden oder gegen die Einnahme Kontraindikationen oder Warnhinweise bestehen.
- Sie dürfen bei Patienten mit chronischer Migräne nur verordnet werden, wenn jeweils eine Substanz aus den vier zugelassenen medikamentösen pharmakologischen Gruppen Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin sowie Botulinumtoxin Typ A nicht wirksam waren, nicht vertragen wurden oder gegen die Einnahme Kontraindikationen oder Warnhinweise bestehen.
- Nach drei Monaten sollte der Therapieerfolg evaluiert werden

? Welche Aussage trifft auf den Pathomechanismus von chronischer Migräne und den möglichen Wirkmechanismus von Botulinumtoxin Typ A bei Migräne *nicht* zu?

- Injektionen von Botulinumtoxin Typ A unter die Haut oder am Kopf verringern die periphere Stimulation von afferenten Neuronen.
- Die zentrale Sensibilisierung von afferenten Neuronen spielt bei chronischer Migräne vermutlich eine zentrale Rolle und treibt ihrerseits eine periphere Sensibilisierung voran.
- Botulinumtoxin Typ A könnte eine periphere Sensibilisierung sowie indirekt eine zentrale Sensibilisierung reduzieren.
- Patienten mit chronischer Migräne haben erhöhte CGRP-Spiegel im Blut.
- Patienten mit chronischer Migräne haben erniedrigte CGRP-Spiegel im Blut.

? Was gehört nicht zu den ergänzend durch die DMKG empfohlenen nicht medikamentösen Verfahren zur Prophylaxe der chronischen Migräne?

- Biofeedback
- Beratung
- Kognitive Verhaltenstherapie
- Entspannungsverfahren
- Homöopathie

? Welche Parameter gelten für ein Ansprechen der Prophylaxe der chronischen Migräne?

- Reduktion um ≥ 40 % der Migränetage, um ≥ 30 % im MIDAS oder um ≥ 5 Punkte im HIT-6
- Reduktion um ≥ 50 % der Migränetage, um ≥ 50 % im MIDAS oder um ≥ 5 Punkte im HIT-6
- Reduktion um ≥ 50 % der Migränetage, um ≥ 30 % im MIDAS oder um ≥ 5 Punkte im HIT-6
- Reduktion um ≥ 50 % der Migränetage, um ≥ 30 % im MIDAS oder um ≥ 8 Punkte im HIT-6
- Reduktion um ≥ 60 % der Migränetage, um ≥ 30 % im MIDAS oder um ≥ 4 Punkte im HIT-6