

Diplomarbeit

**Pharmakologische Interventionen zur Therapie der
Migräne**

**Etablierte Therapeutika im Vergleich mit neuen
Medikamentenklassen**

eingereicht von

Flora Magdalena Harrant

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschnig

Graz, 14. April 2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 14. April 2025

Flora Harrant eh.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle vielmals bei Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschnig bedanken für die Unterstützung und die hilfreichen Tipps während der Erstellung meiner Diplomarbeit. Vielen Dank auch für die Geduld und aufbauenden Worte.

Ein weiteres großes Dankeschön geht an meine Familie für die Begleitung nicht nur während des Schreibens, sondern über die Dauer des gesamten Studiums hinweg.

Zusammenfassung

Einleitung: Die Migräne ist eine primäre Kopfschmerzerkrankung mit einem 4-72 Stunden anhaltenden, einseitigen, pulsierenden Kopfschmerz von moderater bis schwerer Schmerzintensität und Schmerzzunahme bei körperlicher Aktivität. Zusätzlich können Übelkeit, Erbrechen, Licht- oder Geräuschempfindlichkeit auftreten. Unterschieden wird zwischen einer Migräne mit Aura und ohne Aura. Während man beim Auftreten von 0-14 Kopfschmerztagen pro Monat von episodischer Migräne spricht, treten die Kopfschmerzen bei der chronischen Migräne an mindestens 15 Tagen pro Monat auf. Es gibt außerdem noch Sonderformen wie die familiäre hemiplegische Migräne oder die menstruelle Migräne. Weltweit sind mehr als eine Milliarde Menschen von der multifaktoriell bedingten Migräne betroffen, das ergibt eine Prävalenz von 14%. Die Diagnostik umfasst eine genaue Anamnese mit Fragebogen und Kopfschmerztagebuch und anhand der internationalen Klassifikationskriterien ICHD-3 wird in Folge eine Diagnose gestellt. Die Therapie umfasst Medikamente zur Akuttherapie und Medikamente zur Migräneprophylaxe. Auch der Lebensstil, die Ernährung, psychologische Therapieverfahren oder interventionelle Methoden spielen eine Rolle in der Behandlung.

Methoden: Diese Diplomarbeit stellt eine Übersichtsarbeit dar, welche auf einer systematischen Literaturrecherche basiert. Es wurden Informationen von aktuellen wissenschaftlichen Artikeln und Publikationen von Studien verwendet. Diese stammen aus online Datenbanken wie „PubMed“, „Google Scholar“ und „clinicaltrials.gov“. Außerdem wurden die seit 2022 gültigen und 2024 aktualisierten Leitlinien für die Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft herangezogen.

Ergebnisse: Für die Akuttherapie kommen Analgetika wie Paracetamol und Metamizol sowie NSAR wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen oder Celecoxib zum Einsatz. Bei stärkeren Attacken oder fehlendem Ansprechen auf Schmerzmittel können Triptane angewendet werden. Es gibt dabei verschiedene Wirkstoffe wie Sumatriptan, Zolmitriptan, Amlotriptan oder Naratriptan. Bei Kontraindikation gegen Triptane beziehungsweise Unwirksamkeit anderer Medikamente

können Gepante wie Rimegepant oder Ditane wie Lasmiditan verwendet werden. Zusätzlich wird der Einsatz von Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon beim Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen empfohlen.

Eine Migräneprophylaxetherapie ist bei Personen mit mindestens vier monatlichen Kopfschmerztagen bei einer Einschränkung der Lebensqualität, bei hohem Leidensdruck oder dem Risiko für Medikamentengebrauch indiziert. Ziel ist bei episodischer Migräne eine Reduktion der Kopfschmerzattacken um 50% und bei chronischer Migräne um 30%. Nach 6-12 Monaten Anwendungszeit ist eine Evaluierung der Notwendigkeit empfohlen. Wenn keine Besserung auftritt, sollte ein Therapiewechsel oder Therapieabbruch angedacht werden. Zum Einsatz kommen β -Blocker wie Propranolol, der Calcium-Kanal-Blocker Flunarizin, die Antiepileptika Valproinsäure sowie Topiramat, das Antidepressivum Amitriptylin, außerdem OnabotulinumtoxinA und monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor. Dieser spielt bei der Migräneentstehung eine Rolle. Gepante können neben dem Einsatz zur Akuttherapie auch zur Prophylaxe verwendet werden.

Diskussion: Das Ziel dieser Arbeit ist ein Vergleich der Wirksamkeit bisher etablierter Migränemedikamente mit den neueren Wirkstoffklassen.

Die Wirksamkeit der Medikamente wird bei den Akuttherapeutika in Schmerzfreiheit oder -reduktion nach zwei Stunden beurteilt. Nach aktuellem Wissensstand zeigen die Triptane die höchste Wirkstärke. Bei Kontraindikationen für den Einsatz sind neuere Wirkstoffklassen wie Ditane und Gepante eine geeignete Alternative.

Bei einer Migräneprophylaxetherapie wird die Wirksamkeit anhand des prozentuellen Anteils der Patient*innen mit einer über 50% Reduktion der monatlichen Migränetage nach dreimonatiger Therapie gemessen. Eine besonders starke Wirkung unter den bisher etablierten Medikamenten zeigt Topiramat. Das Nebenwirkungsprofil ist jedoch eher ungünstig und daher die Patientencompliance mäßig. OnabotulinumtoxinA zeigt eine gute Wirksamkeit und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil. Neuere, teurere Wirkstoffe, wie die monoklonalen Antikörper, wirken ebenfalls stark, besonders schnell und können zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Die Langzeitfolgen wurden jedoch erst wenig erforscht.

Abstract

Introduction: Migraine is a primary headache disorder characterized by an unilateral, pulsating headache of moderate to severe pain intensity lasting 4 to 72 hours and an increase in pain during physical activity. In addition, nausea, vomiting and sensitivity to light or sound may occur. A distinction is made between migraine with aura and migraine without aura. Episodic migraine is characterized by the occurrence of 0-14 days with headache per month, while chronic migraine is characterized by the occurrence of at least 15 days per month. There are also special forms such as familial hemiplegic migraine or menstrual migraine. More than one billion people worldwide are affected by multifactorial migraine, resulting in a prevalence of 14%. The diagnosis includes a detailed medical history with a questionnaire and headache diary, and based on the international classification criteria ICHD-3. Treatment includes medication for acute therapy and medication for migraine prophylaxis. Lifestyle, diet, psychological therapy and interventional methods also play a role in treatment.

Methods: This diploma thesis is a review based on a systematic literature search. Information from current scientific articles and publications of studies was used. These were taken from online databases such as “PubMed”, “Google Scholar” and “clinicaltrials.gov”. In addition, the guidelines for the treatment of migraine attacks and prophylaxis of migraine of the German Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society, valid since 2022 and updated in 2024, were consulted.

Results: Analgesics such as paracetamol and metamizole as well as NSAIDs such as acetylsalicylic acid, ibuprofen, diclofenac, naproxen or celecoxib are used for acute therapy. Triptans can be used for more severe attacks or if there is no response to painkillers. There are various active ingredients such as sumatriptan, zolmitriptan, amlotriptan or naratriptan. If triptans are contraindicated or other medications are ineffective, gepants such as rimegepant or ditans such as lasmiditan can be used. In addition, the use of antiemetics such as metoclopramide or domperidone is recommended if nausea or vomiting occurs.

Migraine prophylaxis therapy is indicated for people with at least four monthly headache days if the quality of life is impaired, if there is a high level of suffering or if there is a risk of medication use. The aim is to reduce headache attacks by 50% in the case of episodic migraine and by 30% in the case of chronic migraine. After 6-12 months of use, the necessity should be evaluated. If there is no improvement, a change or discontinuation of therapy should be considered. β -blockers such as propranolol, the calcium channel blocker flunarizine, the antiepileptic drugs valproic acid and topiramate, the antidepressant amitriptyline, onabotulinumtoxinA and monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor are used. This plays a role in the development of migraines. Gepants can be used for acute therapy as well as prophylaxis.

Discussion: The aim of this thesis is to compare the efficacy of previously established migraine medications with the newer classes of active substances.

The efficacy of the drugs is assessed in terms of pain relief or reduction after two hours. According to current knowledge, triptans are the most effective. If there are contraindications to their use, newer drug classes such as ditans and gepants are a suitable alternative.

The effectiveness of migraine prophylaxis therapy is measured by the percentage of patients with an over 50% reduction in monthly migraine days after three months of therapy. Topiramate shows a particularly strong effect among the medications established to date. However, the side effect profile is rather unfavorable and therefore patient compliance is moderate. OnabotulinumtoxinA shows good efficacy and a more favorable side effect profile. Newer, more expensive substances, the monoclonal antibodies, also have a strong and particularly rapid effect and can contribute to a considerable improvement in quality of life. However, little research has been done on the long-term effects.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract	vi
Abkürzungen und deren Erklärung.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xii
1. EINLEITUNG.....	1
1.1. Definition.....	1
1.2. Epidemiologie	2
1.3. Pathophysiologie	3
1.4. Genetik.....	4
1.5. Diagnostik.....	5
1.6. Komorbiditäten	6
1.7. Geschichte der Migränetherapeutika	7
1.8. Therapie.....	8
1.9. Migränemanagement bei speziellen Populationen	10
1.9.1. Ältere Menschen.....	10
1.9.2. Kinder und Jugendliche	10
1.9.3. Schwangere und stillende Frauen	11
1.9.4. Frauen mit menstrueller Migräne	12
1.9.5. Behandlung bei Migräneattacken als Notfall.....	12
1.10. Differentialdiagnosen.....	13
1.11. Mögliche zukünftige Ziele für die Migränetherapie	14
2. METHODEN	15
3. ERGEBNISSE.....	17
3.1. Akuttherapie.....	17
3.1.1. NSAR.....	18
3.1.2. Analgetika	20
3.1.3. Mutterkornalkaloide.....	21
3.1.4. Triptane	22
3.1.5. Ditane	24
3.1.6. Gepante	25
3.1.7. Antiemetika.....	26
3.2. Migräneprophylaxe	27
3.2.1. β -Blocker.....	28
3.2.2. Flunarizin	28

3.2.3.	Valproinsäure	30
3.2.4.	Topiramate	31
3.2.5.	Amitriptylin	32
3.2.6.	Onabotulinumtoxin A.....	32
3.2.7.	Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor	34
3.2.8.	Gepante	37
3.2.9.	Medikamente mit geringerer Evidenzlage	38
3.3.	Kombinationstherapien.....	39
3.3.1.	Kombinationen von Akuttherapeutika.....	39
3.3.2.	Kombinationen von Migräneprophylaxemedikamenten	40
4.	DISKUSSION	42
4.1.	Wirksamkeit neuerer Medikamente.....	42
4.1.1.	Bedeutung der Wirksamkeit.....	42
4.1.2.	Vergleich der Akuttherapeutika.....	42
4.1.3.	Vergleich der Migräneprophylaxe Therapeutika	44
4.2.	Kritische Reflexion und Schlussfolgerungen	50
5.	LITERATURVERZEICHNIS	52

Abkürzungen und deren Erklärung

AEP	Auditorisch Evozierte Potientale
APC	ASS, Paracetamol und Koffein
ASS	Acetylsalizylsäure
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CM	chronische Migräne
COX	Cyclooxygenase
CSD	cortical spreading depression
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft
EM	episodische Migräne
FHM	familiäre hemiplegische Migräne
GABA	Gamma Aminobuttersäure
GWAS	genomweite Assoziationsstudie
i.v.	intravenös
ICHD	International Classification of Headache Disorders
IHGC	International Headache Genetics Consortium
JAMA	Journal oft the American Medical Association
KI	Konfidenzintervall
MOH	Medication-overuse headache
NGS	Next-Generation-Sequencing
NNT	Number NEEDED to Treat
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odd Ratio
p.o.	per oral
PACAP	Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide
PDE	Phosphodiesterase
PLOS ONE	Public Library of Science ONE
QALY	qualitätsadjustierte Lebensjahre

RCT	randomisiert kontrollierte Studie
SOE	Strength of Evidence, Evidenzstärke
SSRI	selektive Serotonin Reuptake Hemmer
TZA	trizyklische Antidepressiva
VEP	Visuell Evozierte Potentiale
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
YLD	years of healthy life lost due to disability

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Diagnosekriterien nach den ICHD-3 Kriterien (1).....	6
Tabelle 2	Migränetherapeutika nach den Leitlinien der DGN (35)	8
Tabelle 3	NSAR zur Migräne Akuttherapie nach den Leitlinien der DGN (35)	19
Tabelle 4	Triptane nach den Leitlinien der DGN (35)	23
Tabelle 5	Anwendung der monoklonalen Antikörper nach den Leitlinien der DGN (35)	35

1. EINLEITUNG

1.1. Definition

Die Migräne gehört zu den primären Kopfschmerzerkrankungen. Die häufigsten Subtypen sind dabei die Migräne ohne Aura und die Migräne mit Aura (1). Zu den Diagnosekriterien der Migräne ohne Aura zählen ein 4-72 Stunden anhaltender Kopfschmerz, der mit einseitiger Lokalisation, pulsierender Qualität, moderater bis schwerer Schmerzintensität und Schmerzzunahme bei körperlicher Aktivität einhergeht. Währenddessen können Übelkeit, Erbrechen, Licht- oder Geräuschüberempfindlichkeit auftreten (1,2). Bei der Migräne mit Aura kommen visuelle, sensorische, sprachliche oder motorische Symptome hinzu, die jeweils zwischen 5 und 60 Minuten andauern und die vor oder während den typischen Kopfschmerzen auftreten. Eine weitere Migräneform ist die chronische Migräne (CM), hierbei tritt der Kopfschmerz an mindestens 15 Tagen über mindestens drei Monate hinweg auf, wobei er an mindestens acht Tagen davon den oben genannten Migräne-Kriterien entspricht. An den anderen Tagen können bei der chronischen Form der Migräne auch weitere Kopfschmerzformen wie ein Spannungskopfschmerz, auftreten (1).

Die Migräneform mit 0-14 Kopfschmerztage wird auch episodische Migräne (EM) genannt. Unterschieden wird eine hochfrequente Migräne mit 9-14 Tagen von einer niedrig frequenten Migräne mit 0-8 Migränetagen pro Monat (3).

Es gibt noch weitere spezielle Unterformen der Migräne, wie zum Beispiel die familiäre hemiplegische Migräne (FHM). Hier tritt eine Migräne mit Aura und motorischer Schwäche auf, und außerdem ist eine erst- oder zweitgradig verwandte Person ebenfalls davon betroffen (1).

10% der von Migräne betroffenen Frauen erleiden Migräneattacken in Verbindung mit dem Menstruationszyklus. Meistens treten diese Anfälle während der Menstruation ohne Aurasymptomatik auf, aber sie neigen zu einer längeren Dauer und gehen mit stärkerer Übelkeit einher. In der Klassifikation der International Classification of Headache Disorders (ICHD)-3 von 2018 (1) wird zwischen einer

rein menstruellen Migräne, menstruell assoziierter Migräne und nicht-menstrueller Migräne, jeweils mit oder ohne Aura, unterschieden. Bei rein menstrueller Migräne tritt diese ausschließlich an Tag 1 ± 2 der Menstruation auf. Bei menstruell assoziierter Migräne tritt der Kopfschmerz ebenfalls in dieser Zeit auf, jedoch zusätzlich auch zu anderen Zeitpunkten im Zyklus. Diese Unterscheidungen werden im Anhang der ICHD-3 angeführt, da nicht klar ist, ob sie als eigene Entitäten zu betrachten sind (1).

1.2. Epidemiologie

Mehr als eine Milliarde Menschen weltweit leiden an Migräne, die Prävalenz beträgt damit global 14% (4,5). Migräne wird laut der Global Burden of Disease Study 2016 als einer der fünf führenden Gründe für „years of healthy life lost due to disability“ YLD, genannt (6). An der besonders beeinträchtigenden chronischen Migräne leiden weltweit rund 2% der Erwachsenen (7).

Sie kann in jedem Lebensalter auftreten, wobei eine steigende Fallzahl ab der Pubertät zu verzeichnen ist. Am höchsten ist die Zahl der Betroffenen zwischen der dritten und vierten Lebensdekade. Mehrheitlich sind Frauen von Migräne betroffen und die Kopfschmerzdauer sowie -intensität stieg mit dem Alter (8,9). Ein 2010 durchgeführtes systematisches Review über Migräne im Kindheits- und Jugendalter zeigte, dass erst ab dem Alter von 14 Jahren signifikant mehr Mädchen betroffen waren. Die Prävalenz bei Kindern unter 14 Jahren betrug bei beiden Geschlechtern 8% (10).

Aufgrund dieser hohen Anzahl an Betroffenen ist es wichtig, sich mit diesem Thema genauer auseinanderzusetzen.

1.3. Pathophysiologie

Die Migräneattacke wird in vier Phasen eingeteilt, (i) die Prämonitorische Phase, (ii) die Aura Phase, (iii) die Kopfschmerz Phase und (iv) die Postdromal Phase (11,12). Im Folgenden werden diese Phasen genauer beschrieben:

Die Prämonitorische Phase beginnt Stunden vor der Aura und dem Kopfschmerz, und beinhaltet Ermüdung, Konzentrationsschwierigkeiten, Nackensteifigkeit, Photophobie und Fressattacken. Hierbei kommt es zu einer Aktivierung des Hypothalamus (11,13). Dieser hat wiederum eine Verbindung zum limbischen System, was Stimmungsveränderungen erklären kann (11). Mittels funktioneller Bildgebung konnte auch eine Aktivierung des Thalamus nachgewiesen werden (14).

Die Aura wird definiert als neurologische Störung mit visuellen, sensorischen oder motorischen Symptomen (1). Eine visuelle Aura kann Lichtblitze, flimmernde Punkte, Zickzackmuster oder blinde Flecken beinhalten. Zu den sensorischen Symptomen zählen ein Taubheitsgefühl oder Kribbeln der Arme und des Gesichts insbesondere an Lippen und Zunge, jeweils auf einer Körperseite beschränkt (15). Hier kommt es zu einer Streudepolarisation, eine langsam über den Kortex ausbreitende Depolarisation, auch cortical spreading depression (CSD) genannt (11). In der Folge kommt es kurzzeitig zu einem erhöhtem Anstieg des zerebralen Blutflusses (16).

Durch eine erhöhte Aktivität von Hypothalamus und Thalamus kommt es zu einer Aktivierung vom trigemino-vaskulären System. Nozizeptive Fasern, die über das Trigeminalganglion die Gefäße der Dura Mater innervieren, werden sensibilisiert. Dabei werden Entzündungsmediatoren wie beispielsweise das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und Substanz P freigesetzt. Durch diese Mediatoren werden entlang vom trigemino-vaskulären Pfad Signale an kortikale Bereiche weitergeleitet. Es kommt zu den typischen Migränekopfschmerzen (17,18).

In der Postdromal Phase können ähnliche Symptome auftreten wie in der Prämonitorischen Phase. Dazu zählen Müdigkeit, Schwäche, Kognitionsschwierigkeiten und Stimmungsveränderungen (12).

Verschiedene Trigger können Migräneattacken auslösen oder aggravieren. Dazu zählen Alkohol, bestimmte Nahrungsmittel, saisonale Veränderungen, Licht, Geräusche, Gerüche, Stress und Menstruation (19,20). Es gibt jedoch nur wenige objektive klinische Daten zu diesen Trigger-Faktoren. Daher kann eine Vermeidung der Trigger sinnvoll sein, jedoch sollte die Lebensqualität darunter nicht leiden (20).

1.4. Genetik

Migräne ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, die durch das Zusammenspiel von genetischen und umweltbedingten Faktoren verursacht wird. Früher wurden die genetischen Varianten der Exons mittels Sanger-Sequenzierung entschlüsselt, wohingegen heutzutage das sogenannte Next-Generation-Sequencing (NGS) zum Einsatz kommt. Mittels NGS kann das gesamte Exom oder Genom auf genetische Auffälligkeiten untersucht werden (21). Das Ziel der genetischen Untersuchungen ist die Identifikation von Schlüsselproteinen, zum Verständnis der Krankheitsentstehung. Dies ist auch für die Entwicklung von Therapeutika essenziell und es können hiermit außerdem Biomarker für die Diagnostik gesucht werden (22).

Für monogene Migränen, wie die familiäre hemiplegische Migräne (FMH), wurden bereits bestimmte Gene gefunden, im Genauen CACNA1A bei FMH1, ATP1A2 bei FMH2, und SCN1A bei FMH3. Diese Gene kodieren für Proteine in Neuronen, Gliazellen oder Gefäßen und erhöhen die Anfälligkeit für die CSD (22).

Die häufigen Varianten der Migräne, Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura werden nicht monogen vererbt, sondern entstehen durch kleine Änderungen an vielen unterschiedlichen genetischen Loci, und gelten als polygenetische Varianten (17). Im Zentrum der Forschung steht die genomweite Assoziationsstudie (GWAS), die sogenannte Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) in großen Kohorten sucht. Dabei werden Unterschiede bei den Allelfrequenzen zwischen Migränepatienten und gesunden Kontrollen bewertet (21,22). Die erste GWAS wurde 2010 vom International Headache Genetics Consortium (IHGC) durchgeführt, gefolgt von mehreren immer größeren Studien, von denen die

neueste 2022 veröffentlicht wurde. Hier wurden 102.084 Patienten und 771.257 Kontrollen erfasst und 123 verschiedene mit Migräne assoziierte genomische Regionen identifiziert. Diese deuten auf eine Beteiligung von vaskulären Gewebetypen sowie Gewebetypen des zentralen Nervensystems hin. Außerdem wurden Risikoloci gefunden, die Gene für das CGRP und den Serotonin-1F-Rezeptor kodieren, und somit wiederum Angriffspunkte von Therapeutika darstellen. (21,23).

1.5. Diagnostik

Eine Fehldiagnose oder therapeutische Unterversorgung der Migräne kommt häufig vor (24). Daher ist es wichtig, Migräne genau und sicher diagnostizieren zu können. Die Diagnostik umfasst eine genaue Kopfschmerz-Anamnese, mit Fragebogen und Kopfschmerztagebuch. Eine Diagnosestellung folgt dann anhand der International Classification of Headache Disorders (ICHD)-3 Kriterien (1,2). Aufgrund verschiedener Symptome gelangt man zu einer charakteristischen Klassifikation, wie beispielsweise Migräne ohne Aura, Migräne mit Aura, also neurologischen Symptomen, oder chronische Migräne (24).

Diese Klassifikation der Diagnosekriterien ist die dritte Edition und besteht seit 2018. Die ersten beiden Editionen der Diagnosekriterien stammen von 1988 und 2004. Erst seit der dritten und neuesten Version gibt es die genaue Definition von chronischer Migräne mit größer gleich 15 Kopfschmerztagen pro Monat (1,25).

A	Mindestens 5 Attacken, die Kriterien B – D erfüllen
B	Kopfschmerzattacken mit einer Dauer von 4-72 Stunden
C	Bei den Kopfschmerzen treten mindestens zwei der folgenden Symptome auf: <ul style="list-style-type: none"> • Einseitige Lokalisation • Pulsierende Qualität • Mäßige oder starke Schmerzintensität • Verschlimmerung oder Vermeidung routinemäßiger körperlicher Aktivität (zum Beispiel Gehen oder Treppensteigen)
D	Während des Kopfschmerzes tritt mindestens eines der folgenden Symptome auf: <ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit und/oder Erbrechen • Licht- und Geräuschempfindlichkeit (Photophobie und Phonophobie)
E	Kann nicht besser durch eine andere ICHD-3 Diagnose erklärt werden

Tabelle 1 Diagnosekriterien nach den ICHD-3 Kriterien (1)

Die Kopfschmerzanamnese umfasst die Dauer und Frequenz der Attacken, die Schmerzqualität, zusätzliche Symptome, Aura-Symptome und bisherige Medikamenteneinnahme. Im Kopfschmerztagebuch werden tägliche Notizen über eventuell auftretende Schmerzen gesammelt. Des Weiteren gibt es Kopfschmerz-Fragebögen, wie zum Beispiel den Migraine Screen Questionnaire (MS-Q), die aber unbedingt mit der Anamnese abgeglichen werden sollten. Eine Bildgebung ist in der Regel für eine Diagnose nicht notwendig (24,26).

1.6. Komorbiditäten

Migräne tritt häufig gemeinsam mit anderen Krankheiten auf. So sind etwa Depressionen und insbesondere Angststörungen häufig mit Migräne verbunden (24,27). Außerdem zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Migräne und

Schlafstörungen wie Schlafapnoe oder schlechter Schlafqualität (28). Darüber hinaus können Schmerzzustände wie Nacken- oder Rückenschmerzen gemeinsam mit Migräne auftreten (29,30).

1.7. Geschichte der Migränetherapeutika

Es folgt eine kurze Zusammenfassung über die Geschichte der Entwicklung der Migränemedikamente. In der narrativen Übersichtsarbeit von Tfelt-Hansen und Koehler von 2011 (31) werden die wichtigsten Ereignisse in der Historie der Migräneforschung ab 1900 beschrieben. 1918 wurde Ergotamin zur Behandlung der Migräneattacken eingeführt. Zunächst war davon ausgegangen worden, dass Migräne durch eine Vasokonstriktion der Blutgefäße im Hirn verursacht wird. Graham und Wolff beschrieben dann jedoch 1938 die Vasodilatation bei Migräne und die vasokonstriktorisches Eigenschaften von Ergotamin (31).

1943 wurde das Ergotamin-Derivat Dihydroergotamin als adrenolytisches Mittel eingeführt. Die unerwünschten Ereignisse reichten von Blutdruckschwankungen über Uteruskontraktionen bis Ergotamin-Übergebrauchskopfschmerz und Ergotismus, einer Minderdurchblutung verschiedener Körperteile (32).

In den 1950er Jahren begann auch die neurologische Forschung und mittels Elektroenzephalogramm konnte Leão die Cortical Spreading Depression (CSD) zeigen, die jedoch erst in den 1980er Jahren mit Migräne in Verbindung gebracht wurde (31).

1953 wurde Serotonin und seine vasokonstriktorisches Eigenschaften erforscht. In den 1950er und 1960er Jahren wurde die Rolle von Serotonin in Bezug auf Migräne untersucht. Der erste Serotonin-Agonist Methysergid zur Migränebehandlung war jedoch halluzinogen und verursachte retroperitoneale Fibrosen. 1988 wurde das erste Triptan, Sumatriptan, entwickelt. Die Wirksamkeit bei Migränekopfschmerz wurde in vielen anschließenden Studien nachgewiesen (31).

Im Jahr 1983 wurde erstmals das Neuropeptid CGRP als Vasodilatator der zerebralen Gefäße entdeckt. In Folge dessen wurden Medikamente, die auf der Blockade vom CGRP-Rezeptor basieren, die sogenannten Gepante, entwickelt

(31). Die Zulassung von OnabotulinumtoxinA zur Prophylaxe der chronischen Migräne erfolgte 2011 (33). 2018 bis 2020 wurden schlussendlich vier monoklonale Antikörper gegen CGRP beziehungsweise gegen den CGRP-Rezeptor zugelassen (34).

1.8. Therapie

Das Hauptziel der Migränetherapie ist die Reduktion der Dauer und der Schwere der Migräneattacke (17,35).

Für die Akuttherapie kommen folgende Wirkstoffe zum Einsatz: Acetylsalicylsäure (ASS), Analgetika wie Paracetamol und Metamizol, Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Triptane, Lasmiditan und Rimegepant. Zur Migräneprophylaxe können Betablocker, Flunarizin, Valproinsäure, Topiramamat, Amitriptylin, OnabotulinumtoxinA oder monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor eingesetzt werden (33). Die genannten Wirkstoffe werden unter den Ergebnissen noch genauer erläutert.

Akuttherapie	Migräneprophylaxe
ASS	Betablocker
Paracetamol und Metamizol	Flunarizin
NSAR	Valproinsäure
Triptane	Topiramamat
Lasmiditan	Amitriptylin
Rimegepant	Onabotulinumtoxin A
	Monoklonale Antikörper gegen CGRP/ CGRP-Rezeptor

Tabelle 2 Migränetherapeutika nach den Leitlinien der DGN (33)

Die Leitlinien für die medikamentöse Therapie werden laufend aktualisiert, wobei alle paar Jahre neue Empfehlungen ausgegeben werden (36). Daher ist es immer wichtig, sich einen Überblick über den derzeit aktuellen Wissenstand zu verschaffen.

Zusätzlich zur Migränemedikation werden in den aktuellen Migräneleitlinien Antiemetika für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen empfohlen, da diese zusätzlich auch zu einer schneller anflutenden Plasmakonzentration der Analgetika führen (33,37).

Generell sollte zunächst auf einen gesunden Lebensstil mit ausreichend Schlaf, Sport, ausgewogener Ernährung und guten Stressbewältigungsstrategien geachtet werden. Auch sollten Komorbiditäten wie beispielsweise Angst, Depression und Nackenschmerzen ordnungsgemäß behandelt werden (17).

Auch Nahrungsergänzungsmittel wie Riboflavin und Magnesium können zum Einsatz kommen, sie haben aber unterschiedlich beschriebene Wirksamkeiten und werden daher nicht als primäre Behandlungsoption empfohlen (17,38).

Es gibt verschiedene Studien zu speziellen Ernährungsweisen und Diäten hinsichtlich der Vermeidung von Migräne. Ein systematisches Literatur Review aus dem Jahr 2020 zeigte jedoch, dass die Evidenzlage bezüglich Wirksamkeit eher gering ist (39).

Hinsichtlich des Einsatzes von Akupunktur gibt es einige Studien, deren Ergebnisse in einer Publikation von 2016 zusammengefasst sind und zeigen, dass es einen moderaten Effekt gibt. Die Evidenz hierfür ist allerdings niedrig (40).

Eine höhere Evidenz zeigt der Einsatz von psychologischen Therapieverfahren, beispielsweise Biofeedback, Entspannungsverfahren und kognitive Verhaltenstherapie (38). Gerade bei Kombination von medikamentöser und psychologischer Therapie zeichnen sich gute Wirkungen ab, wie verschiedene randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) zeigen (41,42).

Es gibt auch interventionelle Verfahren zur Migränetherapie, unter anderem die Anwendung einer okzipitalen Nervenblockade. Hierbei wurde bei mehreren Studien mit kleiner Teilnehmerzahl, Bupivacain nahe des Nervus occipitalis major injiziert.

Eine Wirksamkeit zur Kurzzeitprophylaxe scheint gegeben zu sein, Langzeitstudien zu dieser Methodik sind jedoch noch nicht vorhanden (33).

Außerdem gibt es die Methoden der invasiven und nicht-invasiven Neurostimulation, wobei die invasiven Methoden wegen begrenzter Wirksamkeitsprüfung derzeit nicht empfohlen sind (33,38). Zu den nicht-invasiven Neurostimulatoren zählen die Stimulation des Nervus supraorbitalis, eine Form der transkutanen Hirnnervensimulation, und die transkranielle magnetische Stimulation des visuellen Kortex. Beide zeigen eine geringe Evidenz und die Kosten werden nicht von Krankenkassen übernommen (33).

1.9. Migränemanagement bei speziellen Populationen

1.9.1. Ältere Menschen

Die Inzidenz von Migräne nimmt mit dem Alter ab. Jedoch nimmt gleichzeitig die Zahl der sekundären Kopfschmerzerkrankungen zu. Daher sollte bei Menschen über 50 Jahren mit erstmaligem Auftreten von Kopfschmerzen eine Abklärung auf andere zugrunde liegende Grunderkrankungen erfolgen. Bei bereits bekannten Migräne-Patient*innen bleibt das therapeutische Management unverändert bestehen. Jedoch sollte vermehrt auf schädliche Nebenwirkungen und Komorbiditäten geachtet werden. Bei Triptanen muss die Kontraindikation bei kardio-vaskulären Erkrankungen beachtet werden, beziehungsweise bei Einnahme von Triptanen der Blutdruck regelmäßig überwacht werden (24).

1.9.2. Kinder und Jugendliche

Bei Kindern sind die Migräne-Kopfschmerzattacken oft kürzer andauernd, häufiger bilateral und weniger pulsierend (24,43). Bei jüngeren Kindern wird bei kürzeren Attacken Bettruhe oder ein Kühlen der Stirn und Schläfen empfohlen. Bei stärkeren Migräneattacken kann Ibuprofen in einer dem Körpergewicht angepassten Dosierung angewendet werden. Die Behandlungsoption zweiter Wahl ist Paracetamol. ASS darf erst ab dem 12. Lebensjahr aufgrund des erhöhten Risikos

für ein Reye-Syndrom angewendet werden. Für Jugendliche sind mehrere NSAR und Triptane, beispielsweise Sumatriptan oder Zolmitriptan zur Akutmedikation zugelassen (33). Für die Prophylaxe können Propranolol, Amitriptylin und Topiramamat eingesetzt werden (24).

1.9.3. Schwangere und stillende Frauen

Eine Migräneerkrankung lässt während der Schwangerschaft oft nach. Sollte dennoch eine Behandlung notwendig werden, ist Paracetamol das Mittel der Wahl (24). Entgegen früherer Meinungen konnte in einer neuen Studie von 2024 von Alqvist und Kolleg*innen (44) bewiesen werden, dass der Gebrauch von Paracetamol während der Schwangerschaft nicht mit einem erhöhten Risiko der Kinder für Autismus, ADS oder geistige Behinderung assoziiert ist. Paracetamol kann also laut den aktuellen Leitlinien der DGN für die Behandlung von leichten bis mäßigen Migräneattacken in der gesamten Schwangerschaft angewendet werden. Dies sollte jedoch nur bei klarer Indikationsstellung und möglichst selten geschehen (44). NSAR sollen nur während dem zweiten Trimester verwendet werden, und Triptane, beispielsweise Sumatriptan nur unter fachärztlicher Aufsicht. Zur antiemetischen Behandlung wird Metoclopramid empfohlen. Metoclopramid kann während der gesamten Schwangerschaft eingenommen werden. Bei schwerer Übelkeit kann außerdem das Antiemetikum Ondansetron, ein Serotoninantagonist, eingesetzt werden (24,45). Im dritten Trimester sollten ASS, NSAR und Metamizol nicht mehr eingesetzt werden (33). Eine medikamentöse Migräneprophylaxe sollte während der Schwangerschaft nach Möglichkeit nicht eingenommen werden. Propranolol oder Amitriptylin könnten theoretisch verwendet werden, andere Medikamente wie Topiramamat oder Valproat sind kontraindiziert (24). Schwangere sollten auch keine CGRP-Antikörper einnehmen (33). Während der Stillzeit kann Paracetamol, Ibuprofen und Sumatriptan verwendet werden, sowie Propranolol zur Migräneprophylaxe (24). Antiemetika sollten während der Stillzeit nicht eingenommen werden (33). Diese Substanzen können in die Muttermilch übertreten und dadurch beim Säugling zu Nebenwirkungen führen (33).

1.9.4. Frauen mit menstrueller Migräne

Etwa 8% der Migränepatientinnen leiden an menstrueller Migräne (24,46). Ab dem Menstruationsalter sind signifikant mehr Frauen als Männer von Migräne betroffen (47). Hierbei konnten zwei pathophysiologische Mechanismen identifiziert werden, zum einen der Östrogenentzug in den Tagen vor der Menstruation, zum anderen eine Freisetzung von Prostaglandinen. Die höchste Migräneanfälligkeit besteht also in der perimenstruellen Phase (48,49). Östrogene können auf das Trigemininalganglion wirken und die Freisetzung von CGRP beeinflussen, welches eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Migränekopfschmerz einnimmt (48,50).

Grundsätzlich läuft die Therapie bei menstrueller Migräne oder perimenstrueller Migräne genauso ab wie bei jeder anderen Migräneform. Darüber hinaus gibt es zusätzliche Überlegungen für eine Migräne, die von weiblichen Sexualhormonen beeinflusst wird (48).

Sollte eine Akuttherapie allein nicht ausreichen, kann eine perimenstruelle Prophylaxe angewendet werden. Dazu zählen langwirksame NSAR wie Naproxen oder langwirksame Triptane wie Frovatriptan oder Naratriptan. Diese sollten an fünf Tagen, beginnend zwei Tage vor der erwarteten Menstruation eingenommen werden. Frauen mit Migräne ohne Aura können von einer durchgängigen Einnahme von kombinierten oralen hormonellen Kontrazeptiva profitieren. Dies ist bei Migräne mit Aura jedoch aufgrund eines erhöhten Schlaganfallsrisikos kontraindiziert (24,33,51).

1.9.5. Behandlung bei Migräneattacken als Notfall

Patient*innen, die sich aufgrund einer heftigen Migräneattacke in ärztliche Behandlung begeben, haben meist im Vorhinein eine orale Medikation ohne Erfolg eingenommen. Für die Notfallbehandlung können daher ASS, Metoclopramid oder Metamizol intravenös sowie Triptane subkutan verabreicht werden. Bei einem Status migraenosus sollen die Patient*innen mit Kortikosteroiden, Prednisolon oder Dexamethason, oral oder intravenös, behandelt werden (33).

1.10. Differentialdiagnosen

Zu den Differentialdiagnosen der Migräne gehören die anderen primären Kopfschmerzerkrankungen wie der Spannungskopfschmerz und der Clusterkopfschmerz, sowie sekundäre Kopfschmerzerkrankungen.

Beim Spannungskopfschmerz treten die leichten bis mäßigen Schmerzen eher beidseits auf, und die Schmerzen verschlimmern sich nicht bei körperlicher Bewegung. Die Schmerzcharakteristik wird als drückend oder ziehend beschrieben. Die Cluster-Kopfschmerzen umfassen häufig wiederkehrende, kurz andauernde starke Kopfschmerzattacken und sind von autonomen Symptomen begleitet. Diese können beispielsweise eine Bindehautrötung, Tränenfluss oder nasale Kongestion sein (1,24).

Zu den sekundären Kopfschmerzerkrankungen zählt der Medikamenten-Übergebrauchs-Kopfschmerz, auch genannt medication-overuse headache oder MOH genannt. MOH ist eine chronische Kopfschmerzerkrankung, die durch Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen im Monat gekennzeichnet ist. Sie entwickelt sich aus einer vorbestehenden Kopfschmerzerkrankung infolge eines regelmäßigen Übergebrauchs von Akuttherapeutika. Hierbei stellt ein strikter Medikamentenentzug die einzige Behandlungsmethode dar. (24).

Kopfschmerzen können auch bei Meningitis, einem Subduralhämatom, einem Schlaganfall, Gefäß-Malformationen oder bei Bluthochdruck auftreten. Diese Diagnosen werden als red-flags bezeichnet und bei Verdacht auf eine dieser Diagnosen sollen Blutproben, Lumbalpunktionen oder bildgebende Verfahren wie MR oder CT angewandt werden (52). Bei der Anamnese der Kopfschmerzpatient*innen sollten hierbei Angaben wie ein Donnerschlagkopfschmerz, eine atypische Aura, Schädel-Traumata, progressive Kopfschmerzen, unerklärbares Fieber, Nackensteifigkeit, oder zusätzliche neurologische Symptome auffallen (24).

1.11. Mögliche zukünftige Ziele für die Migränetherapie

In einer 2023 veröffentlichten Publikation von Al-Hassany und Kolleg*innen im Journal of Headache and Pain (53) werden verschiedene alternative Zielstrukturen für mögliche zukünftige Therapien besprochen, wenn der Einsatz von CGRP-Therapien nicht erfolgreich ist. Dabei wurden die verschiedenen Zielstrukturen getestet, ob bei deren Aktivierung migräneähnliche Zustände ausgelöst werden können. Die Ziele beinhalten metabotrope Rezeptoren wie Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP), vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Amylin oder Adrenomedullin, intrazelluläre Ziele wie Stickstoffmonoxid (NO) und Phosphodiesterase-3 (PDE3) und -5 (PDE5) und Ionenkanäle wie Kaliumkanäle. Durch Aktivierung dieser genannten Ziele konnten migräneartige Anfälle induziert werden. Medikamente gegen PACAP, NO oder Kaliumkanäle gibt es und wurden bereits getestet, jedoch mit uneinheitlichen Ergebnissen. Für andere Ziele wie Amylin und Adrenomedullin gibt es bisher keine selektiven Medikamente. Daher sind weitere Studien zu alternativen Therapien bei Nichtansprechen von CGRP-Antikörpern erforderlich (53).

2. METHODEN

Diese Diplomarbeit stellt eine systematischen Literaturrecherche dar. Hierbei wurde vor allem auf die Datenbank PubMed zugegriffen. Außerdem dienten die Datenbanken Google Scholar, OvidSP und clinicaltrials.gov der Literaturrecherche, wobei der Fokus auf aktuelle Literatur gelegt wurde, die überwiegend aus den Jahren 2018-2024 stammt.

Wichtig sind bei einer Literaturrecherche eine hohe Vollständigkeit (Recall) und eine hohe Genauigkeit (Precision). Alle relevanten Studiendaten sollen gefunden, aber gleichzeitig die Anzahl der nicht relevanten Daten geringgehalten werden. Um dies zu erreichen, wurde das PICO-Schema bei der Sucheingabe angewandt, also Population, Intervention, Controllintervention und Outcome. Außerdem wurde die Suche mit „MeSH“- Schlagworten durchgeführt, um verschiedene Schreibweisen und Formulierungen zu integrieren (54).

Die Suchbegriffe lauteten unter anderem „Migraine Disorders/classification“, „Migraine Disorders/drug therapy“, „Migraine AND Erenumab“, („Migraine Disorders“[Mesh]) AND (“Tryptamines“[Mesh]), „(Migraine Disorders“[Mesh] AND “Valproic Acid“[Mesh]), (“Botulinum Toxins, Type A“[Mesh]) AND “adverse effects” [Subheading]) AND “Migraine Disorders“[Mesh], “Migraine Disorders“[Mesh] AND compar* etc.

Nach Durchsicht der Überschriften und Abstracts wurden relevante Publikationen vollständig gelesen und die hier zitierten Quellen auf wichtige Informationen analysiert. So konnten wiederum weitere relevante Artikel gefunden werden.

Die Studien wurden nach den im Zeitschriftenartikel „Kritisches Lesen wissenschaftlicher Artikel“ aus dem Deutschen Ärzteblatt international (55) beschriebenen Inhalten analysiert und bewertet.

Außerdem wurden die seit 2022 gültigen Leitlinien für die Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) durchsucht und dort einige zitierte Quellen für die weitere

Literaturrecherche herangezogen. Zu dieser Leitlinie kamen 2024 kleine Änderungen hinzu, diese wurden ebenfalls miteinbezogen (36).

3. ERGEBNISSE

3.1. Akuttherapie

Laut der DGN sollten beim Auftreten von Migräne zunächst Schmerzmittel per oral eingenommen werden. Therapiert wird hierbei mit Analgetika oder NSAR, wobei bei Kontraindikationen gegen NSAR unter anderem Paracetamol oder Metamizol zum Einsatz kommen. Bei schwereren Migräneattacken und fehlendem Ansprechen auf die eben erwähnten Schmerzmittel kommen Triptane zum Einsatz, deren Einnahme bei wiederauftretenden Kopfschmerz nach zwei Stunden wiederholt werden kann. Falls eine Monotherapie mit Triptanen nicht ausreicht, kann eine Kombination von Triptan und NSAR verabreicht werden. Bei Kontraindikation gegen Triptane oder fehlender Wirksamkeit der bisher erwähnten Wirkstoffe kommen Gepante oder Ditane zum Einsatz. Zusätzlich zur Schmerzmedikation ist bei Übelkeit und Erbrechen der Einsatz von Antiemetika empfehlenswert. Die Wirkstoffe Metoclopramid oral oder als Suppositorium beziehungsweise Domperidon oral sind in den aktuellen Empfehlungen der DGN aufgelistet. Metoclopramid als Suppositorium ist jedoch nur in Deutschland, nicht in Österreich, verfügbar (36). Beide genannten Wirkstoffe wirken antagonistisch am Dopaminrezeptor, und haben eine nachgewiesene Wirkung bei Migräne. Zu anderen Antiemetika-Gruppen wie beispielsweise Dimenhydrinat gibt es nur kleinere Studien (56). Der Serotoninantagonist Ondansetron wird laut den aktuellen Leitlinien der DGN in der Schwangerschaft bei Unwirksamkeit von Metoclopramid empfohlen (33).

Opioide als Schmerzmittel bei Migräne werden nicht empfohlen. Die Wirkung ist anderen Medikamenten unterlegen, außerdem gibt es viele Nebenwirkungen. Es kann zum Wiederauftreten vom Kopfschmerz kommen, und es besteht ein hohes Abhängigkeitspotential (33). In einem systematischen Review und einer Metaanalyse über Akuttherapeutika für Migräne von VanderPluym und Kolleg*innen von 2021 (57) wurden 13 RCTs (58–69) mit 1847 Migräne- Patient*innen, die mit Opioiden behandelt wurden, eingeschlossen und untersucht. Dabei zeigten beispielsweise die intravenöse Anwendung von Morphin (69) und Hydromorphon (61) im Vergleich zu anderen Behandlungen keine Überlegenheit bezüglich Schmerzlinderung. Butorphanol intranasal (62) war einem Placebo in Bezug auf

Schmerzfreiheit nach zwei Stunden überlegen (RR 2,90 [95%-KI, 1,20-7,0]). Allerdings war die Einnahme von Butorphanol mit signifikant mehr unerwünschten Ereignissen verbunden. Diese beinhalten gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Sucht- und Missbrauchsrisiken. Die Behandlung von einer Kombination von Tramadol und Paracetamol (67) brachte zwar eine signifikante Verbesserung der schmerzfreien Rate nach zwei Stunden (RR 2,42 [95%-KI, 1,34-4,35]), es kam aber auch zu signifikant mehr unerwünschten Ereignissen. Ein RCT (58) untersuchte die Wirkung von Tramadol verglichen mit Placebo, hierbei konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Schmerzfreiheit nach 2 Stunden gezeigt werden (RR 2,50 [95%-KI, 0,56-11,16]). Die Einnahme von Opioiden steigert sogar das Risiko für medikamenteninduzierte Kopfschmerzen.(57).

3.1.1.NSAR

Der Wirkmechanismus von NSAR ist die Hemmung der Prostaglandin-Synthese über eine Hemmung der Cyclooxygenase-1 (COX-1) und der Cyclooxygenase-2 (COX-2). Die Cyclooxygenasen sind Enzyme für die Katalyse der Prostaglandinsynthese. Prostaglandine wiederum bewirken Entzündungsreaktionen und Schmerzen. Durch die Hemmung der COX-2 wird vor allem eine Fiebersenkung, Schmerzlinderung und Entzündungshemmung bewirkt. Durch eine COX-1-Hemmung wird unter anderem eine Hemmung der Thrombozytenaggregation sowie Reduktion der gastrointestinalen protektiven Faktoren bedingt, was mit einem erhöhten Blutungsrisiko vor allem Gastrointestinaltrakt und Geschwüren einhergehen kann. Bei selektiven COX-2 Hemmern, wie Celecoxib, treten aufgrund der alleinig vorherrschenden COX-1 Aktivität und dem damit verschobenen Gleichgewicht in Richtung Thrombozytenaggregation mehr kardiovaskuläre Nebenwirkungen auf. Bei Migräne werden mittels NSAR die neurogene Entzündung gehemmt und die zentrale Sensibilisierung umgekehrt (56).

Die DGN empfiehlt folgende Wirkstoffe: Acetylsalicylsäure (ASS), Ibuprofen, Diclofenac-Kalium oder -Natrium, Naproxen, Celecoxib und die Kombination ASS mit Paracetamol und Koffein (33).

Wirkstoff	Applikationsart
Acetylsalicylsäure	per oral (p.o.), intravenös (i.v.)
Ibuprofen	p.o.
Diclofenac- Natrium/Kalium	p.o.
ASS+Paracetamol+Koffein	p.o.
Naproxen	p.o.
Celecoxib	p.o.

Table 3 NSAR zur Migräne Akuttherapie nach den Leitlinien der DGN (33)

In einem systematischen Cochrane Review von Kirthi et al. aus dem Jahr 2013 (70) wird die Wirksamkeit von ASS bestätigt. In 13 Studien mit 4222 Teilnehmenden wurde die Einnahme 900 mg oder 1000 mg ASS, mit oder ohne Metoclopramid, mit Placebo oder Sumatriptan verglichen. Neben der Schmerzreduktion kam es auch zu einer Reduktion von Übelkeit und Erbrechen, was besonders signifikant bei der zusätzlichen Einnahme von Metoclopramid war (70).

Ein systematisches Cochrane Review von Rabbie et al. von 2013 (71) bezeugt die Wirksamkeit von Ibuprofen als Akuttherapie für die Migräne. Die 400 mg Dosis war signifikant effektiver als 200 mg und lösliche Formulierungen boten eine schnellere Schmerzreduktion (71).

Auch für Diclofenac-Kalium liegt ein systematisches Review von Derry und Mitarbeiter*innen von 2013 vor (72). Dieses beschreibt die Wirkung von 50mg Diclofenac-Kalium als effektiv (72).

Der Einsatz der Kombination von ASS, Paracetamol und Koffein (APC) bei akuten Migräneattacken wird in einem systematischen Review und Meta-Analyse von Diener et al. aus dem Jahr 2022 (73) beschrieben. 7 Studien mit insgesamt 3306

Teilnehmenden wurden inkludiert, und es wurde gezeigt, dass APC dem Placebo hinsichtlich der Schmerzfreiheit nach 2 Stunden signifikant überlegen war (73).

In einer Meta-Analyse von Suthisisang et al. aus dem Jahr 2010 (74) wird die Wirksamkeit und Sicherheit unter der Behandlung mit Naproxen-Natrium, verglichen mit einer Placebo-Kontrollgruppe, beschrieben. Hier wurden 4 RCTs (75–78) verglichen, wobei die Schmerzintensität in der Naproxen-Natrium-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Einnahme signifikant reduziert werden konnte (56,74–78).

Auch für den Einsatz von selektiven COX-2-Hemmern wie Celecoxib gibt es Belege, wie beispielsweise ein RCT von Lipton und Kolleg*innen aus dem Jahr 2021 (79) zeigt. Dabei wurden 631 Personen mit Celecoxib oder Placebo behandelt, wobei die Behandlung mit Celecoxib signifikant effektiver war (79).

NSAR sind kontraindiziert bei Patienten mit Magengeschwüren, renaler Insuffizienz, oder bei gleichzeitiger Einnahme von Antikoagulantien. Außerdem sollten NSAR nicht öfter als 14 Tage im Monat eingenommen werden, um das Risiko für MOH zu vermindern (56).

3.1.2. Analgetika

Der Wirkmechanismus von Paracetamol ist nicht vollständig verstanden, aber wahrscheinlich kommt die Wirkung durch eine zentrale Hemmung der Prostaglandinsynthese zustande. Es wird nicht wie bei den NSAR die COX-Funktion gehemmt, sondern die COX-Aktivität reduziert (56).

Paracetamol reduziert signifikant die Kopfschmerzintensität bei einer Dosisgabe von 1000 mg, im Vergleich mit einer Placebo-Einnahme, aber die Number Needed to Treat (NNT) beträgt 12 für eine Schmerzfreiheit nach zwei Stunden. Das bedeutet, dass zwölf Patient*innen behandelt werden müssen, um bei einer*inem Patientin*Patienten ein positives Ergebnis zu erzielen. Bei anderen Medikamenten ist die NNT weitaus geringer. Daher soll Paracetamol nur bei Patient*innen mit Kontraindikationen für NSAR eingesetzt werden (56,80). Die Kontraindikationen sind beispielsweise das Vorhandensein von Magengeschwüren oder Personen mit Salizylat-Allergie. Eine relevante Nebenwirkung von Paracetamol ist die

Hepatotoxizität, vor allem bei Einnahme über der therapeutischen Dosis von maximal 4 g (80). Eine Anwendung von Paracetamol sollte auf maximal 14 Tage im Monat beschränkt werden, um eine MOH zu vermeiden (56).

Auch das Analgetikum Metamizol kann bei Kontraindikation für NSAR eingesetzt werden. Ein systematisches Review von Ramacciotti et al. von 2007 (81) fasst die wenigen Studien über den Einsatz von Metamizol bei Migräne zusammen. Eine statistisch signifikante Verbesserung der Kopfschmerzen zugunsten von Novalgin im Vergleich zu Placebo wurde festgestellt. Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Metamizol ist die Agranulozytose (81).

3.1.3. Mutterkornalkaloide

Das Mutteralkaloid Ergotamin wird seit über 70 Jahren für die Behandlung der akuten Migräne eingesetzt (36,82). Es wirkt agonistisch an 5-HT-, Dopamin- und Noradrenalinrezeptoren. Eine wichtige Wirkung ist die langanhaltende Vasokonstriktion, die im Karotis-Bereich besonders ausgeprägt ist. Außerdem wird die Freisetzung von Prostaglandinen aus der Glia gehemmt. In einer Studie von Tfelt-Hansen und Mitarbeiter*innen aus dem Jahr 2000 (82) wurden 18 RCTs überprüft und die Wirksamkeit bestätigt. Es wurde aber bereits in diesem Jahr darauf hingewiesen, dass Triptane eine bessere Wirksamkeit und ein besseres Nebenwirkungsprofil haben und daher vorzuziehen sind. Die Nebenwirkungen von Ergotamin beinhalten Übelkeit und Erbrechen, Schwäche in den Beinen, Muskelschmerzen und Vasokonstriktion der Koronarien mit Reduktion des mikrozirkulatorischen Blutflusses. Ergotamin erhöht außerdem die Kontraktionen der Gebärmutter (82). Ergotamin ist nur in Deutschland erhältlich und in Österreich ist das vergleichbare Dihydroergotamin verfügbar.

In den aktuellen Leitlinien der DKG sind die Mutterkornalkaloide aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen nicht mehr als Therapie der ersten Wahl aufgelistet (36).

3.1.4. Triptane

Die Triptane wirken als Analoga des Neurotransmitters Serotonin, jedoch selektiv an den 5-HT₁ Rezeptoren. Die Bindung am 5-HT_{1B}-Rezeptor bewirkt eine Vasokonstriktion der meningealen Blutgefäße. Die Aktivität am 5-HT_{1D} Rezeptor blockiert die Freisetzung vasoaktiver Peptide, die wiederum eine neurogene Entzündung auslösen würden. Es werden außerdem zentral die afferenten Rückmeldungen nozizeptiver Signale an den trigeminalen Nucleus caudalis gestört (56,83).

Zu den zugelassenen Wirkstoffen für die Akutbehandlung der Schmerzen der Migräne zählen: Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan. Alle diese Wirkstoffklassen können per oral eingenommen werden. Sumatriptan und Zolmitriptan können zudem auch nasal verabreicht werden. Sumatriptan kann zusätzlich auch subkutan injiziert werden (36).

Die oralen Triptane werden in zwei Gruppen bezüglich ihrem Wirkungseintritt und ihrer Potenz unterteilt. Zur Gruppe I zählen die Triptane mit schnellem Wirkungseintritt und höherer Potenz, dazu gehören unter anderem Sumatriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan, Almotriptan und Eletriptan. Die Gruppe II bilden die langsam wirksamen Triptane, Naratriptan und Frovatriptan (56,84).

Wirkstoff	Applikationsart
Sumatriptan	p.o., nasal, s.c.
Zolmitriptan	p.o. (Tablette oder Schmelztabl.), nasal
Rizatriptan	p.o. (Tablette oder Schmelztabl.)
Amlotriptan	p.o.
Eletriptan	p.o.
Naratriptan*	p.o.
Frovatriptan*	p.o.

*Gruppe II (langsam wirksam)

Tablelle 4 Triptane nach den Leitlinien der DGN (33)

In einer Meta-Analyse von Ferrari et al. von 2001 (85) werden alle oralen Triptane als wirksam und gut verträglich eingestuft. Auch eine im Journal of the American Medical Association (JAMA) im Jahr 2021 veröffentlichte Meta-Analyse (57) bestätigt mit hoher Evidenz die Wirksamkeit der Triptane. Dabei zeigen die verschiedenen Triptan-Wirkstoffe ähnliche Ergebnisse (57).

Unter der Einnahme von Triptanen können leichte und vorübergehende Nebenwirkungen wie beispielsweise Unwohlsein, Übelkeit, Brustschmerzen, Hitzewallungen, Herzklopfen oder Parästhesien, auftreten (57).

Kontraindiziert sind Triptane für Patient*innen mit kardio- oder zerebrovaskulären Krankheiten, wegen der verursachten Vasokonstriktion (36,56).

Die Triptane können mit NSAR kombiniert werden, um eine stärkere Wirkung zu erzielen (56). Beispielsweise wurde in einer RCT von 2007 die Wirksamkeit der Kombination von Sumatriptan mit Naproxen untersucht, und die Vorteile der Kombinationstherapie betont (86). In einem systematischen Review aus dem Jahr 2016 von Simon Law et al. (87) werden die Studien verglichen, die die

Kombinationstherapie Sumatriptan und Naproxen untersuchen. Der Unterschied hinsichtlich Wirksamkeit im Gegensatz zur Monotherapie wird hier jedoch als gering eingestuft (87).

3.1.5. Ditane

Aufgrund der vasokonstriktorisches Eigenschaften der Triptane und deren Kontraindikationen für Menschen mit vaskulären Erkrankungen wurden neue Migränemittel entwickelt. Die Ditane wirken als hochselektive Agonisten an 5-HT_{1F}-Rezeptoren, die sich vor allem im ZNS und im trigeminovaskulären System befinden (33,88). Der Wirkstoff Lasmiditan kann die Blut-Hirn-Schranke durchdringen. Dadurch werden die 5-HT_{1F}-Rezeptoren aktiviert und damit die Expression des Protoonkogens c-fos blockiert. Außerdem wird die durale Plasmaproteinextravasation im trigeminalen Nucleus caudalis gehemmt. Durch diese Mechanismen wird wiederum die trigeminovaskuläre Aktivierung reduziert (89).

Eine Anwendung von Lasmiditan bei Patient*innen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen wurde zunächst in in-vitro Studien überprüft. Dabei zeigte sich, dass Lasmiditan nicht zu einer Kontraktion der Ringe der Vena saphena magna bei von Kaninchen führte, die als Surrogat-Assay für die Kontraktion menschlicher Koronararterien dienen (90). In einer Analyse von zwei Phase-III Studien (91,92) von Shapiro et al. aus dem Jahr 2019 (91–93) geht es um die Anwendung von Lasmiditan bei Patient*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Diese zwei randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase-III Studien zeigten, dass das Vorhandensein der kardiovaskulären Risikofaktoren keinen Einfluss auf die Wirksamkeitsergebnisse hatte. Außerdem gab es keinen statistischen Unterschied bezüglich der Häufigkeit von wahrscheinlich kardiovaskulär-bezogenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen. Die einzigen wahrscheinlich kardiovaskulär bezogenen Ereignisse waren Palpitationen. Es fehlen aber noch weitere Studien, die garantieren, dass Patient*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren mit Lasmiditan sicher therapiert werden können (91–93).

In einer Meta-Analyse von Maiti und Kolleg*innen aus dem Jahr 2021 (94) wurden 4 Studien (91,92,95,96) zur Migränetherapie mit Lasmiditan ausgewertet. Im Vergleich zur Placebo-Kontrolle führte die Einnahme von Lasmiditan zu einer signifikant höheren Schmerzfreiheit und zu einem besseren Gesamteindruck der Patient*innen. Auch die Nebenwirkungen wurden untersucht, dabei traten vor allem Schwindel, Parästhesien und Müdigkeit auf (91,92,94–96).

Eine Einnahme von Lasmiditan kann zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit führen. Dies wurde in einer Studie von Perlman und Mitarbeiter*innen aus dem Jahr 2020 (97) beschrieben. 1,5 Stunden nach der Einnahme von Lasmiditan kam es im Gegensatz zur Einnahme eines Placebos dosisabhängig zur Beeinträchtigung der Fahrleistung. Nach 8 Stunden zeigte sich kein Unterschied der Fahrtauglichkeit zwischen der Lasmiditan- und der Placebo-Gruppe mehr (97). Daher wird in den aktuellsten Leitlinien der DGN empfohlen, mindestens 8 Stunden nach der Einnahme von Lasmiditan auf potentiell gefährliche Tätigkeiten wie das Führen eines Kraftfahrzeugs oder Maschinenbetätigung zu verzichten (33).

Eine prospektive Langzeitstudie von Brandes et al. (96) zeigt in den Zwischenergebnissen von 2019, dass auch nach einem Jahr Weiterbehandlung nach einer vorangegangenen Studie die Schmerzfreiheit sowie Schmerzlinderung ähnlich zufriedenstellend waren. Dies wurde mittels elektronischen Schmerztagebüchern sowie einer Lebensqualitätsbewertung durchgeführt (96).

3.1.6. Gepante

Die Gepante sind kleine Moleküle, die antagonistisch am CGRP-Rezeptor wirken. Eine Bindung von CGRP an den dazugehörigen Rezeptoren führt zur Vasodilatation in meningealen Arterien und zu steriler Entzündung. Dies wird durch Antagonisierung verhindert (98). Gepante werden nicht nur zur Akuttherapie eingesetzt, sondern sind auch für eine Migräneprophylaxe zugelassen. Sie werden in Tablettenform eingenommen. Zu den Wirkstoffen zählen Rimegepant und Atogepant (99). Atogepant wurde bisher nur für die Migräneprophylaxe untersucht und befindet sich in Europa noch im Stadium der Zulassung (33). Wie bei den

Ditanen sind auch bei Gepanten kardiovaskuläre Vorerkrankungen keine Kontraindikation, weil keine Vasokonstriktion der Gefäße verursacht wird. Die Nebenwirkungen sind vor allem Übelkeit und Erbrechen (98). Bei Wirkstoffen der ersten Generationen der Gepante trat eine medikamenteninduzierte Leberschädigung auf, die bei der nächsten Generation, zu der auch Rimegepant und Atogepant zählen, nicht mehr auftrat (100).

In einer Publikation von Gao und Mitarbeiter*innen aus dem Jahr 2019 (101) wurden die Ergebnisse von vier RCTs (102–105) mit insgesamt 3 827 Patient*innen, behandelt mit 75 mg Rimegepant oder Placebo, untersucht. Rimegepant führte zu einer signifikanten Schmerzfreiheit, Schmerzlinderung sowie Befreiung vom am meisten störenden Symptom zwei Stunden nach Einnahme (101–105).

Über eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Einnahme von Rimegepant berichteten Johnston und Kolleg*innen 2022 (106). In ihrer offenen Sicherheitsstudie wurden 1044 Patient*innen mit einer Anzahl von 10,9 mittleren monatlichen Migränetagen über 52 Wochen unter bedarfsmäßiger Einnahme von 75 mg Rimegepant beobachtet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand eines 14 Fragen umfassenden Fragebogens gemessen und mit einem Algorithmus in lebensbereinigte Lebensjahre (quality adjusted life years = QALYs) umgerechnet. Eine Lebensqualitätsverbesserung von 0,08 QALYs konnte detektiert werden (106).

3.1.7. Antiemetika

Wird ein Migräneanfall von Übelkeit oder Erbrechen begleitet, wird laut Leitlinien der DGN zusätzlich zur Verwendung von schmerzstillenden Medikamenten die Einnahme der Antiemetika Metoclopramid oder Domperidon empfohlen (33).

In einer älteren Studie von Aurora et al. aus 2006 (107) wurde gezeigt, dass Migränepatient*innen an Magenentleerungsstörungen leiden. Dies wurde mittels Szintigraphie-Untersuchungen bestimmt (107). Die Dopamin-Antagonisten Metoclopramid und Domperidon wirken prokinetisch, fördern also die gastrointestinale Motilität (33).

Bei der intravenösen Gabe von Metoclopramid scheint es zusätzlich eine eigenständige analgetische Wirkung zu geben (33). Kleinere, ältere Studien, wie die von Tek und Kolleg*innen aus 1990 (108) zeigen eine signifikante Überlegenheit der analgetischen Wirkung von Metoclopramid 10 mg i.v. gegenüber eines Placebos (108). In einem 2004 publizierten Cochrance-Review von Kirthi et al. (70) wird jedoch vorrangig der signifikante Effekt von zusätzlich zum Aspirin eingenommen Metoclopramid hinsichtlich einer Übelkeitsreduktion betont (70). Daher wird in den Leitlinien der DGN empfohlen, dass die prokinetischen Antiemetika nicht generell mit Analgetika eingesetzt werden sollen, sondern gezielt bei zusätzlicher, starker Übelkeit (33).

Bei der Einnahme von Metoclopramid können als unerwünschte Nebenwirkungen extrapyramidale Symptome wie Akathisie oder Dystonie auftreten (109).

3.2. Migräneprophylaxe

Laut der DGN ist eine medikamentöse Therapie zur Migräneprophylaxe indiziert bei einer Einschränkung der Lebensqualität, besonders großem Leidensdruck oder dem Risiko von Medikamentenübergebrauch. Auch besonders lange Dauer der Attacken oder solche, bei denen die Akuttherapie keine Wirkung zeigt, sind Indikationen für eine Prophylaxe. Dabei muss nicht die Diagnose „chronische Migräne“ gestellt sein, auch Betroffene mit mehr als drei Schmerztagen im Monat und mit Einschränkung der Lebensqualität können eine prophylaktische Medikation erhalten. Ziel einer Prophylaxe ist die Reduktion von Schwere, Häufigkeit und Dauer der Migräneattacken. Bei episodischer Migräne soll eine Reduktion der Kopfschmerzen um 50% erreicht werden, bei chronischer Migräne um 30%. Orale Medikamente sollten dabei langsam eingeschlichen werden, nach dem Motto „start low, go slow“. Die Migräneprophylaxe-Therapie sollte 6-12 Monate lang erfolgen, und danach auf Notwendigkeit überprüft werden. Wenn nach 2-3 Monaten mit Verwendung der Enddosis keine effiziente Verbesserung eintritt, sollte ein Therapiewechsel- oder Therapieabbruch angedacht werden (33).

3.2.1. β -Blocker

Aus der Gruppe der β -Blocker sind zwei Wirkstoffe für eine Migräneprophylaxe zugelassen: Propranolol und Metoprolol. Als off-label use kann auch Bisoprolol angewendet werden (36). Propranolol ist ein nicht selektiver β -Blocker, wohingegen Metoprolol und Bisoprolol selektive β_1 -Blocker sind. Die Substanzen sind lipophil, und können somit die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Im zentralen Nervensystem finden sich sowohl β_1 als auch β_2 Rezeptoren (110). Die genauen Wirkmechanismen bei Migräne sind noch nicht vollständig bekannt. Eine Rolle spielt aber beispielsweise die durch β_1 -Rezeptorblockade ausgelöste verminderte Noradrenalin-Freisetzung (31). Das bewirkt eine verringerte Amplitude von visuell evozierten Potentialen (VEP). Auch die auditorisch evozierten Potentiale (AEP) werden moduliert, was mit einer Verringerung der Attackenfrequenz einhergeht. Außerdem wird eine cortical spreading depression (CSD) unterdrückt. Dies alles deutet auf eine Modulation von kortikaler Erregbarkeit und Informationsverarbeitung hin, die bei Migräne beeinträchtigt ist. Propranolol blockiert auch die Produktion von Stickstoffmonoxid, was potentiell die Aktivierung vom trigeminovaskulären System reduziert (110,111).

Ein systematisches Review von Public Library of Science ONE (PLOS ONE) aus dem Jahr 2019 (112) vergleicht 108 RCTs, und zeigt, dass Propranolol signifikant effizienter wirkt als ein Placebo. Bei episodischer Migräne kann eine Reduktion von 1,5 Kopfschmerztage pro Monat innerhalb von 8 Wochen erreicht werden (95% CI: -2,3 to -0,65) (112).

3.2.2. Flunarizin

Flunarizin wird seit den 1980er Jahren zur prophylaktischen Behandlung von Migräne angewandt. Es ist ein nicht selektiver Calcium-Kanal-Blocker und blockiert den Calcium-Einstrom in die Nervenzelle. Dadurch wird die Stickstoffmonoxid-Freisetzung in arteriellen Gefäßen beeinflusst. Außerdem wird die Schwelle für die CSD erhöht. Des Weiteren wirkt Flunarizin antagonistisch am Dopamin-2-Rezeptor und am Histamin-1-Rezeptor, hat also eine antihistaminerge Wirkung. Bei einer

länger andauernden Verabreichung verringert sich die Aktivität der 5-HT₁-Rezeptoren im Hippocampus und in der Großhirnrinde (113).

Jedoch wurde gezeigt, dass die therapeutische Dosis von Flunarizin wahrscheinlich keine kalziumantagonistischen Effekte auf zerebrale Gefäße ausübt. Dies deutet darauf hin, dass der Effekt nicht direkt durch eine gefäßerweiternde Wirkung auf Arterien vermittelt wird (113,114).

Flunarizin ist der einzige Wirkstoff der Substanzklasse der Calcium-Kanal-Blocker, der eine signifikante Wirkung hinsichtlich der Migräneprophylaxe zeigt (33).

Als häufige Nebenwirkungen von Flunarizin werden Sedierung, Gewichtszunahme und Depressionen bemerkt. Dadurch kommt es oft zu Therapieabbrüchen. (33,115).

In einer 2019 veröffentlichten Studie zur Untersuchung von Flunarizin-induzierten Parkinsonismus (FIP) in Taiwan von Lin et al. (116) wird erklärt, dass das Risiko für einen FIP bei Einnahme von Flunarizin bei über 64-Jährigen 4,89-mal (95% KI = 3,09-7,72) höher ist als bei den Vergleichsgruppen. Daher soll Flunarizin nicht bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung eingesetzt werden. Außerdem soll für Personen über 65 Jahre nur die geringere Dosierung von 5 mg statt 10 mg, verwendet werden (33,116).

In einer 2023 durchgeführten Meta-Analyse von Deligianni und Mitarbeiter*innen für die European Headache Federation (113) wird der Einsatz von Flunarizin zur Migräneprophylaxe beleuchtet. Hierbei wurden fünf Studien (117–121) untersucht, die eine 50% Reduktion der monatlichen Migräneanfälle unter Flunarizin im Vergleich zu Placebo bewerteten. Die Einnahme von Flunarizin führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Anzahl der Migräneattacken. Es wird jedoch auf geringe Patient*innenzahl hingewiesen und auf fehlende internationale Leitlinien der Migräne-Definition, da die Studien vor der Einführung der Migräneklassifikation 1991 erschienen waren (113,117–121).

3.2.3. Valproinsäure

Valproinsäure gehört zur Gruppe der Antiepileptika. Zusätzlich zur antiepileptischen Wirkung zeigte sich auch eine Wirkung bezüglich der Migräneprophylaxe (111). Valproinsäure blockiert den Abbau von Gamma-Aminobuttersäure (GABA), daher kommt es zu erhöhten GABA-Spiegeln in den Axonen und Gliazellen. Somit wird die GABAerge Hemmung verstärkt. Außerdem werden erregende Ionenkanäle, zum Beispiel spannungsabhängige Natriumkanäle und Calciumionenkanäle vom T-Typ, blockiert (111,122). Des Weiteren hemmt Valproinsäure die Proteinkinase C, die ein Regulator der glutamatergen Neurotransmission ist. Valproinsäure hemmt laut einer präklinischen Studie die Expression von CGRP im Gehirngewebe und außerdem den NF- κ B-Signalweg (111,123). Darüber hinaus reduziert Valproinsäure die Häufigkeit von CSD (111,124).

In einer Meta-Analyse von Cui et al. aus dem Jahr 2020 (125) wurden sieben Placebo-kontrollierte Studien mit 782 Teilnehmenden (126–132) und sieben kontrollierte Studien gegen Vergleichsmedikamente mit 554 Teilnehmenden (131–137) analysiert. Die Behandlung mit Valproat zeigte eine signifikant höhere 50%-Responderrate im Vergleich zur Placebo-Gruppe (OR 4,02; 95% KI 2,17-7,44; $I^2=66\%$; $p=0.00001$) (125–137).

Als unerwünschte Nebenwirkungen bei Valproinsäure-Einnahme können Schwindel, Übelkeit oder Zittern auftreten (138).

Aufgrund der teratogenen Wirkung ist der Einsatz von Valproinsäure bei gebärfähigen Frauen kontraindiziert (33).

In den 2024 aktualisierten Leitlinien der DGN (33) wurde demnach betont, dass auch männliche Patienten über das Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen bei ungeborenen Kindern informiert werden müssen. Unter dem Gebrauch von Valproinsäure müssen Männer sowie Frauen auf eine sichere Empfängnisverhütung achten (33).

3.2.4. Topiramate

Auch Topiramate gehört zu der Gruppe der Antiepileptika, wobei hier spannungsabhängige Natriumkanäle und L-Typ-Calciumkanäle blockiert werden. Außerdem wird die durch Glutamat vermittelte erregende Neurotransmission gehemmt und damit die durch GABA-A vermittelte Hemmung erleichtert. Zusätzlich hemmt Topiramate die Carboanhydrase-Aktivität. Darüber hinaus kann Topiramate die CGRP-Sekretion von trigeminalen Neuronen reduzieren (111).

In einer Meta-Analyse von Raffaelli und Kolleg*innen aus dem Jahr 2023 (139) wird die Wirksamkeit von Topiramate zur Migräneprophylaxe anhand von acht eingeschlossenen Studien mit 2610 randomisierten Patient*innen (140–147) beschrieben. Es wurden verschiedene Dosen von Topiramate verwendet, und es gab jeweils eine Placebo-Gruppe. Mit Topiramate konnte eine signifikant höhere 50%-Ansprechrate in Bezug auf die Reduktion der monatlichen Migränetage erreicht werden (RR: 1,61; 95% KI: 1,29–2,01). Die Patient*innen mit Topiramate-Behandlung hatten 0,99 (95%KI: 1,41-0,58) Migränetage weniger als die Placebo-Gruppe. Jedoch sei festzuhalten, dass unter Topiramate-Behandlung ein höherer Anteil die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrach (139–147).

Die unerwünschten Nebenwirkungen von Topiramate sind unter anderem Parästhesien, Geschmacksstörungen, Anorexie, Gewichtsverlust, Müdigkeit und Gedächtnisprobleme (139).

In den 2024 aktualisierten Leitlinien der DGN (33) wurde hinzugefügt, dass Topiramate bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne hoch wirksame Empfängnisverhütung kontraindiziert ist. Diese neue Empfehlung beruht auf zwei Beobachtungsstudien von 2022 und 2023 von Bjork et al. und Dreier et al. (148,149). Sie weisen auf eine höhere Prävalenz von Autismus-Spektrum-Störungen, geistiger Behinderung oder Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Müttern mit Epilepsie hin, die während ihrer Schwangerschaft Topiramate eingenommen haben. Auch schwere angeborene Fehlbildungen wie beispielsweise eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und Wachstumsbeeinträchtigungen können bei Einnahme während der Schwangerschaft vermehrt auftreten (33,148,149).

3.2.5. Amitriptylin

Das trizyklische Antidepressivum (TZA) Amitriptylin wurde in den 1950er Jahren entdeckt. Ende der 1960er Jahre wurde eine Wirksamkeit bei Migränepatient*innen beschrieben (150).

Amitriptylin ist ein Hemmer der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme im synaptischen Spalt. Dies wirkt förderlich auf die absteigende nozizeptive Hemmung, also die Schmerzkontrollmechanismen, die vom Hirnstamm zum trigeminalen Nucleus caudalis und Rückenmark verlaufen. Amitriptylin wirkt außerdem als Natriumkanalblocker und besitzt antimuskarinische sowie antihistaminerge Effekte (111). Darüber hinaus wird die CSD unterdrückt (111,124).

Ein systematisches Review von Xu und Kolleg*innen von 2017 (151) beschreibt die Wirksamkeit von TZAs gegenüber Placebo oder selektiven Serotonin Reuptake Hemmern. Es ergab sich eine standardisierte mittlere Differenz von -0,75 (95 %-Konfidenzintervall -1,05 bis -0,46; $P < 0,00001$) zugunsten der TZA-Gruppe hinsichtlich der Prävention von Migräne beim Erwachsenen (151,152).

Unter der Einnahme von trizyklischen Antidepressiva können erhebliche Nebenwirkungen auftreten, die vor allem auf die anticholinergen und antihistaminergen Wirkungen zurückzuführen sind. Dazu zählen Sedierung, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit und Verstopfung (152). Des Weiteren wird Amitriptylin durch CYP2D6 verstoffwechselt, was zu zahlreichen Medikamentenwechselwirkungen führen kann (150).

Wenn zusätzlich zur Diagnose Migräne eine Depression oder eine Angsterkrankung vorliegt, sollte Amitriptylin als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Bei einem gleichzeitigen Auftreten von Kopfschmerzen vom Spannungstyp sollte ebenfalls auf Amitriptylin zurückgegriffen werden. Entscheidend für die Wirksamkeit der Medikation ist eine ausreichend lange Einnahme über mindestens vier Monate. (33).

3.2.6. Onabotulinumtoxin A

OnabotulinumtoxinA (BoNT-A) ist ein Proteinkomplex, der vom grampositiven, anaeroben Bakterium *Clostridium botulinum* produziert wird. Von den sieben

Serotypen des Toxins wird der Serotyp A in der Humantherapie verwendet. Die Wirkung als Migränetherapeutikum wurde zufällig bei plastischen Operationen, insbesondere zur Reduktion von Gesichtsfalten, entdeckt, durch diese die Patient*innen zusätzlich eine Verringerung der Migränesymptomatik erfuhren. Daraufhin wurde eine Serie von Studien mit dem Titel „Placebo-controlle phase III Research Evaluation Migraine Prophylaxis Therapy“ (PREEMPT) bei Patient*innen mit chronischer Migräne durchgeführt. Es wurde BoNT-A an fixen Injektionsstellen in fixen Dosen injiziert. Eine signifikante Reduktion der Kopfschmerztage sowie Verbesserung der psychischen Belastung und Lebensqualität konnte gezeigt werden (111). Exemplarisch wurde dies in einem RCT von Dodick und Kolleg*innen aus dem Jahr 2010 (153) dargestellt. Von 1384 Patient*innen erhielten knapp die Hälfte OnabotulinumtoxinA Injektion, die andere Hälfte Placebo-Injektionen. Beim Rückgang der Kopfschmerztage in Woche 24 zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten der OnabotulinumtoxinA-Wirkung (-8,4 vs -6,6; $p < 0,001$) (153).

Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig verstanden, aber es wird von einer direkten Hemmung der peripheren Sensibilisierung ausgegangen. Die Exozytose von Neuropeptiden und -transmittern aus peripheren sensorischen Neuronen wird reduziert. Somit kommt es indirekt zu einer Verringerung der zentralen Sensibilisierung. Sensibilisierungsphänomene kommen vermehrt bei chronischer Migräne als bei episodischer Migräne vor. Dies könnte die negativen Ergebnisse der Studien bei episodischer Migräne erklären (111). OnabotulinumtoxinA soll laut den aktuellen Leitlinien der DGN ausschließlich bei chronischer Migräne eingesetzt werden, und dann nur, wenn andere orale Medikamente nicht wirksam waren (33).

Zu den Nebenwirkungen der Behandlung mit Onabotulinumtoxin A zählen Erytheme an der Injektionsstelle, Ödeme oder Schmerzen, Pruritus, Nackenschmerzen und Übelkeit. Sie werden als mild beschrieben und keine dieser Nebenwirkungen führte zu einem Behandlungsabbruch (154).

3.2.7. Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor

In vorangegangenen Forschungen wurde erkannt, dass die Konzentration von CGRP während Migräneanfällen im kranialen Kreislauf steigt. Daher wurden Antikörper gegen CGRP entwickelt. Die Antikörper können die Blut-Hirn-Schranke aufgrund ihrer Größe kaum durchdringen. Sie wirken daher außerhalb vom zentralen Nervensystem, also in den Meningen im Trigemininalganglion sowie an glatten Muskelzellen. Dort befinden sich Neuronen und Zellen mit CGRP-Rezeptoren, und Neuronen, die CGRP speichern. CGRP wird während eines Migräneanfalls aus dem trigeminovaskulären System freigesetzt und an CGRP-Rezeptoren gebunden (155). Mittels monoklonaler Antikörpertherapie wird die CGRP-Übertragung im trigeminovaskulären System blockiert. Die Antikörper gegen CGRP binden daran und deaktivieren es. Die Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor wirken durch eine Blockierung desselben (11).

Die deutsche Kopfschmerzgesellschaft empfiehlt in den neuesten Leitlinien den Einsatz folgender monoklonaler Antikörper: Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab als Antikörper gegen CGRP, und Erenumab als Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor. Eptinezumab wird intravenös alle 12 Wochen verabreicht, wohingegen die anderen drei Wirkstoffe monatlich subcutan injiziert werden. Die häufigsten jeweiligen Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 dargestellt (33).

Wirkstoff	Wirkort	Applikationsart	Nebenwirkungen
Eptinezumab	CGRP	i.v.	Nasopharingitis, Müdigkeit
Fremanezumab	CGRP	s.c.	Schmerzen, Verhärtungen, Erythem sowie Juckreiz an der Injektionsstelle
Galcanezumab	CGRP	s.c.	Schmerzen und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Vertigo, Obstipation, Pruritus
Erenumab	CGRP-Rezeptor	s.c.	Ausschlag, Schwellung, Angioödem, Obstipation, Pruritus, lokale Reaktion an der Injektionsstelle

Tabelle 5 Anwendung der monoklonalen Antikörper nach den Leitlinien der DGN (33)

Ein RCT von Ashina et al. von 2020 (156) beschreibt die Wirksamkeit von Eptinezumab. Hierbei wurden 888 Patient*innen mit episodischer Migräne randomisiert und mit verschiedenen Dosierungen Eptinezumab oder Placebo behandelt. Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der monatlichen Migränetage gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert über die Wochen 1-12 festgelegt. Bei allen Dosierungen von Eptinezumab zeigte sich eine signifikante Reduktion der monatlichen Migränetage (100 mg; -3,9; $p = 0,0182$; 300 mg; -4,3; Placebo: -3,2; $p = 0,0001$) (156).

In einer Publikation von Dodick und Kolleg*innen aus dem Jahr 2018 (157) wird die Wirksamkeit von Erenumab im Vergleich mit Placebo beschrieben. Im RCT wurden 577 Patient*innen mit episodischer Migräne randomisiert und mit 70 mg Erenumab oder Placebo behandelt. Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der Anzahl der Migränetage festgelegt. Eine signifikante Veränderung der Migränetage konnte festgestellt werden, -2,9 Tage in der Erenumab-Gruppe, verglichen mit -1,8 Tagen ($p < 0,001$) in der Placebo-Gruppe. Als ein sekundärer Endpunkt wurde die

Reduktion der monatlichen Migränetage um $\geq 50\%$ untersucht. 39,7% der Erenumab-Gruppe erreichte diesen, und 29,5% der Placebo-Gruppe (OR: 1,59; 95 % CI: 1,12 - 2,27; $p = 0,010$) (157).

In einer 2018 veröffentlichten randomisiert kontrollierten Studie von Skljarevski und Kolleg*innen (158) geht es um die Wirksamkeit und Sicherheit von Galcanezumab. Es wurden 915 Patient*innen mit episodischer Migräne mit monatlichen subkutanen Injektionen mit Galcanezumab 120 mg, 240 mg oder Placebo behandelt. Die Studienzeit betrug sechs Monate. Die mittleren monatlichen Migränetage konnten um 4,3 beziehungsweise 4,2 Tage je nach Dosis von Galcanezumab reduziert werden. Die Reduktion der Kopfschmerztage unter Placebo-Behandlung betrug 2,3 Tage ($p < 0,01$). Unter der Gruppe, die mit 240 mg Galcanezumab behandelt wurde, kam es zu einem signifikant häufigeren Auftreten von Erythemen an der Injektionsstelle. Die 50%-Responderraten betrugen bei der Behandlung mit Galcanezumab 59,3% beziehungsweise 56,5%, und im Vergleich dazu 36% bei Placebo-Injektion ($p < 0,001$) (158).

Die Wirksamkeit von Fremanezumab konnte in einer Studie von Silberstein und Kolleg*innen aus dem Jahr 2017 (159) bewiesen werden. Hierbei wurden 1130 Patient*innen mit chronischer Migräne drei Gruppen zugeteilt: Einer Gruppe mit vierteljährlicher Injektion von Fremanezumab, einer Gruppe mit monatlicher Injektion, und einer Placebo-Gruppe. Die durchschnittliche Anzahl der Kopfschmerztage pro Monat betrug in allen drei Gruppen rund 13 Tage. Die mittlere Reduktion der durchschnittlichen Anzahl der monatlichen Kopfschmerztage betrug 4,3 Tage bei vierteljährlich verabreichtem Fremanezumab, 4,6 Tage bei monatlich verabreichtem Fremanezumab und 2,5 Tage bei der Placebogruppe ($p < 0,001$). Die 50% Responderrate betrug 38% und 41% für Fremanezumab und 18% für Placebo (159).

In einer Netzwerk-Metaanalyse von Haghdoost et al. aus 2023 (99) wurden 19 Studien mit 14 584 Patient*innen, behandelt mit CGRP-Antikörpern oder Gepanten und verglichen mit Placebo-Kontrollen, untersucht. Auch in dieser Metaanalyse konnte die signifikante Reduktion der Anzahl der mittleren Migräne Tage, verglichen mit Placebo, gezeigt werden. Alle Medikamente zeigten eine höhere $\geq 50\%$ -

Ansprechrate als Placebo, die Ergebnisse waren jedoch statistisch signifikant nur bei subkutaner oder intravenöser Verabreichung (99).

Eine Meta-Analyse von Ferreira und Kolleg*innen aus dem Jahr 2023 (160) geht abermals auf die Effektivität einer Behandlung mit CGRP-Antikörpern ein. 47 Studien wurden in die Analyse eingeschlossen. Eine Reduktion von mindestens 50% der durchschnittlichen monatlichen Kopfschmerztagen konnte bei 54% (95 % KI 49–59 %) der Patient*innen erreicht werden. Die durchschnittliche monatliche Kopfschmerzreduktion lag bei 7,7 Tagen (95 % KI 8,4–7,0 Tage) (160).

Einen Vorteil der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern stellt der frühe Wirkungseintritt dar (33). Eine Studie von Schwedt und Kolleg*innen von 2018 (161) untersucht den Zeitpunkt des Wirkungseintritts von Erenumab, verglichen mit Placebo. Beim Einsatz von Erenumab bei sowohl episodischer als auch chronischer Migräne konnten die Patient*innen bereits nach der ersten Woche eine Wirkung verspüren, je nach Dosierung mit unterschiedlichem Signifikanzniveau (161).

Bei der Behandlung mit Antikörpern sollte laut den Leitlinien der DGN nach drei Monaten eine Bewertung über den Nutzen der Medikation durchgeführt werden, um eine Fortführung dieser zu evaluieren (33).

Die monoklonalen Antikörper dürfen bei Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, da sie ab dem 90. Schwangerschaftstag die Plazentaschranke passieren können. Außerdem sollten die CGRP-Antikörper bei schweren kardiovaskulären Erkrankungen, wie koronarer Herzerkrankung, ischämischen Insult, Subarachnoidalblutung oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit, nicht eingesetzt werden (33).

3.2.8. Gepante

Die Gepante können nicht nur in der Akuttherapie, sondern auch zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden (33). In Österreich ist der Wirkstoff Rimegepant zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen mit mindestens vier Migräneattacken pro Monat zugelassen (162).

Der Wirkmechanismus wurde bereits im Kapitel Akuttherapie (3.1.6.) besprochen.

Bei einer randomisiert kontrollierten Studie von Croop und Kolleg*innen aus dem Jahr 2021 (163) konnte die Wirksamkeit von Rimegepant für die prophylaktische Migränetherapie gezeigt werden. Hierbei wurden 747 Patient*innen mit episodischer Migräne jeden zweiten Tag entweder mit 75 mg Rimegepant oder Placebo behandelt. Nach 12 Wochen konnte eine Reduktion der monatlichen Migränetage von -4,3 unter Behandlung mit Rimegepant erreicht werden, die Placebo-Gruppe kam auf -3,5 (95 % KI -4,0, bis -3,0; $p < 0,01$). Die Verträglichkeit der Behandlung mit Rimegepant war der mit Placebo vergleichbar (163).

3.2.9. Medikamente mit geringerer Evidenzlage

Laut den aktuellen Leitlinien der DGN gibt es auch eine gewisse Evidenzgrundlage zum Einsatz von Analgetika zur vorbeugenden Migränebehandlung. Grundsätzlich steht dies im Konflikt zum Konzept des Medikamenten-Übergebrauchs-Kopfschmerz. Dennoch liegen einige wenige Studiendaten zum Einsatz vor. Auch in besonderen Situationen wie bei der menstruellen Migräne kann zum Beispiel ein NSAR, Naproxen, eingesetzt werden; dies wurde bereits in der Einleitung erläutert. (33).

Acetylsalicylsäure kann in niedrigen Dosierungen von 100-300 mg/dl zur Migräneprophylaxe angewandt werden (33,164). In einer älteren Studie von Diener und Kolleg*innen aus dem Jahr 2001 (164) wurde der Einsatz von ASS im Vergleich zu Metoprolol für die Prophylaxe der Migräne untersucht. Beide Medikamente konnten die Anzahl der Migräneattacken reduzieren, wobei die mediane Häufigkeit der Migräneanfälle bei der ASS-Gruppe von 3 auf 2 sank und bei der Metoprolol-Gruppe von 3 auf 1. Während 45,2% der mit Metoprolol behandelten Patient*innen Responder waren, sprachen 29,6% der ASS-Gruppe auf die Behandlung an. Unerwünschte Ereignisse waren in der ASS-Gruppe seltener als in der Metoprolol-Gruppe. Zusammenfassend konnte in der Studie eine höhere Wirksamkeit von Metoprolol im Vergleich zu ASS gezeigt werden (164).

Des Weiteren könnten NSAR zur Migräneprophylaxe angewandt werden. Die Studien dazu sind allesamt älteren Datums, beispielsweise zeigte der Einsatz von Naproxen, Flurbiprofen, Ketoprofen und Mefenaminsäure Wirksamkeit. Die

Datenqualität und die Endpunkte sind nach heutigen Ansprüchen aber nicht aussagekräftig und werden daher in den Leitlinien nicht extra angeführt. Außerdem spielen die Bedenken eines MOH eine Rolle, die gegen eine Anwendung zur Prophylaxe sprechen (33).

Nahrungsergänzungsmittel, die für eine Migräneprophylaxe eingenommen werden können, umfassen Magnesium, Vitamin B2 und Coenzym Q10 (33). Zum Einsatz bei Migräne liegt eine Studie von Peikert und Kolleg*innen aus dem Jahr 1996 (165) vor. 81 Patient*innen wurden entweder mit 600 mg Magnesium- (Trimagnesiumdicitrat) oder Placebo behandelt. Die Migräne-Anfallshäufigkeit sank in der Magnesium-Gruppe um 41,6% und in der Placebo-Gruppe um 15,8% ($p < 0,05$). Die unerwünschten Ereignisse bei der Magnesium-Gruppe umfassten Durchfall und Magenreizungen (165). Gaul und Kolleg*innen zeigten in ihrer randomisiert kontrollierten Studie von 2012 die Wirksamkeit für Migränesymptome beim Einsatz einer Kombination aus Magnesium, Vitamin B2 und Coenzym Q10 (166). Die Kombination konnte die Anzahl der Attacken von 6,2 auf 4,4 Tage pro Monat reduzieren, beim Einsatz von Placebo konnte die Anzahl der Attacken von 6,2 auf 5,2 Tage pro Monat reduziert werden ($p = 0,23$) (166).

3.3. Kombinationstherapien

3.3.1. Kombinationen von Akuttherapeutika

Beim akuten Migräneanfall können laut den Leitlinien der DGN Kombinationen von einem Triptan mit einem NSAR eingenommen werden, sollte eine Monotherapie mit einem Triptan nicht ausreichend wirksam sein. Bei einem Wiederkehrkopfschmerz mit besonders langen Migräneattacken wird eine Kombinationstherapie mit einem Triptan und einem langwirksamen NSAR empfohlen (33).

Für die Kombination von Sumatriptan mit Naproxen liegen mehrere Studien vor, eine davon ist die randomisiert kontrollierte Studie von Brandes und Kolleg*innen aus dem Jahr 2007 (86). Die Patient*innen wurden randomisiert in vier Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe wurde mit der Kombinationstherapie bestehend aus

85 mg Sumatriptan und 500 mg Naproxen-Natrium behandelt. Die zweite und dritte Gruppe wurde jeweils mit einer Monotherapie der beiden Wirkstoffe behandelt, die vierte Gruppe mit einem Placebo. Die Kombinationstherapie war zur Linderung der Kopfschmerzen zwei Stunden nach Einnahme wirksamer als Placebo (65% vs. 28%; $p < 0,001$). Hinsichtlich der anhaltenden Schmerzfreiheit über 2 bis 24 Stunden war die Kombinationstherapie beiden Monotherapien sowie der Placebo-Therapie überlegen ($p < 0,1$) (86).

Eine andere Studie von Tullo und Kolleg*innen aus dem Jahr 2014 (167) befasste sich mit dem Vergleich zwischen der alleinigen Einnahme von Frovatriptan und der Einnahme der Kombination von Frovatriptan plus Dexketoprofen. 314 Patient*innen wurden randomisiert drei Behandlungsgruppen zugewiesen. Die eine Gruppe erhielt 2,5 mg Frovatriptan, die zweite Gruppe 2,5 mg Frovatriptan und 25 mg Dexketoprofen kombiniert, die dritte Gruppe 2,5 mg Frovatriptan mit 37,5 mg Dexketoprofen. Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der Patient*innen, die nach zwei Stunden schmerzfrei waren, gewählt. Dieser Endpunkt wurde von 29% der Frovatriptan-Monotherapie-Gruppe erreicht. Im Vergleich dazu erreichten 51 % der mit der Kombination aus Frovatriptan und niedriger dosiertem Dexketoprofen behandelten Patient*innen den primären Endpunkt. Von der dritten Gruppe erreichten wiederum 51% den primären Endpunkt ($p < 0,05$). Somit konnte eine Überlegenheit der Kombinationstherapie gezeigt werden (167).

3.3.2. Kombinationen von Migräneprophylaxemedikamenten

Cohen und Kolleg*innen untersuchten 2017 (168), ob eine Kombination von oralen Medikamenten mit einem CGRP-Antikörper, in diesem Falle Fremanezumab, zu einem zusätzlichen Effekt bei der Migräneprophylaxe führt. Dazu wurden Daten aus zwei Phase-2 Studien zur Wirksamkeit von Fremanezumab (169,170) bei episodischer und chronischer Migräne verwendet. 64 Patient*innen, die zusätzlich zur oralen Migräneprophylaxe noch Fremanezumab verwendeten, wurden in die Studie von Cohen und Kolleg*innen eingeschlossen. Zusätzlich wurde eine Placebogruppe als Vergleich herangezogen. Die Gesamtreduktion der Migränetage betrug 12,4 Tage bei den mit Fremanezumab behandelten Patient*innen und 7,4 Tage bei den mit Placebo behandelten Patient*innen ($p = 0,0321$). Es wurden keine

schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet. Aus den Ergebnissen der post-hoc Analyse schlossen die Autor*innen, dass Fremanezumab eine sichere und wirksame Zusatzbehandlung für Migränepatient*innen ist, die mit oralen Medikamenten behandelt werden (168).

In einer gepoolten Analyse von Scuteri und Kolleg*innen von 2022 (171) ging es um die Kombination von CGRP-Antikörpern und OnabotulinumtoxinA bei chronischer Migräne. Dafür wurde eine systematische Literaturliteraturanalyse durchgeführt und in die Meta-Analyse fünf Studien (172–176) inkludiert. Eine kombinierte Behandlung führte bei 58,8% der Patient*innen zu einer Verringerung der mittleren Migränetage-Anzahl um mindestens 50% im Vergleich zum Ausgangswert. Die Kombinationstherapie bewirkte eine Reduktion von - 2,67 mittleren Migränetagen im Vergleich zu OnabotulinumtoxinA (95% KI -4,42 bis -0,93; $I^2 = 49\%$), bei moderater Evidenzsicherheit. Die Autor*innen betonen jedoch, dass weitere Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie nötig sind (171–176).

Insgesamt gibt es bisher wenige Studien zu einer Kombination von Medikamenten zur Migräneprophylaxe. Daher gibt es keine Evidenz für eine Überlegenheit einer Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie (33).

4. DISKUSSION

4.1. Wirksamkeit neuerer Medikamente

4.1.1. Bedeutung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit, also ein positiver durchschnittlicher Behandlungseffekt von Migräneprophylaxe-Medikamenten, wird oft an einer 50% Ansprechrate gemessen (177). Dies beschreibt den prozentuellen Anteil der Patient*innen, bei denen es nach dreimonatiger Therapie zu einer $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Migränetage gekommen ist (33).

Die Wirksamkeit der akuten Migränemedikamente wird oft anhand einer Schmerzfreiheit nach zwei Stunden angegeben. Die Ergebnisse werden in % angegeben, oder als Relatives Risiko (RR) im Verhältnis zum Placebo. Darüber hinaus wird oft auch eine Schmerzreduktion nach zwei Stunden beurteilt (57).

4.1.2. Vergleich der Akuttherapeutika

Sämtliche derzeit erhältliche Akuttherapeutika und deren Wirksamkeit wurden in einem systematischen Review und Meta-Analyse von VanderPluym und Kolleg*innen 2021 (57) für das JAMA-Journal zusammengefasst. Verschiedenste Datenbanken wurden von deren Gründung bis Februar 2021 durchsucht. 15 systematische Reviews für Triptane und NSAR wurden inkludiert und 115 RCTs für andere Medikamente außer Triptane und NSAR. Die Wirksamkeit wurde anhand der Evidenzstärke (strength of evidence, SOE) in hoch, moderat, niedrig oder unzureichend eingestuft. Der Einsatz von Triptanen in verschiedenen Darreichungsformen war laut 7 RCTs (87,178–183) im Vergleich zu Placebo mit einer signifikant erhöhten Schmerzfreiheit und Schmerzlinderung nach zwei Stunden verbunden. Die Evidenzstärke wurde als hoch eingestuft. Auch NSAR,

oral, intravenös oder intramuskulär verabreicht führen laut 3 RCTs (71,72,184) zu einer signifikant erhöhten Schmerzfremheit und Schmerzlinderung nach zwei Stunden, mit moderater Evidenzstärke. Der Wirkstoff Rimegepant war in 3 RCTs (102,104,163) im Vergleich zu Placebo mit signifikanten Verbesserungen hinsichtlich Schmerzfremheit und Schmerzlinderung nach zwei Stunden verbunden, dies mit moderater bis hoher Evidenzstärke. Auch Lasmiditan zeigte laut 6 RCTs (91,92,95,96,185,186) eine signifikante Verbesserung bei beiden Endpunkten, die SOE wurde als hoch eingestuft. Da all diese Substanzgruppen annähernd gleich gut abschnitten, sollten laut VanderPluym und ihren Kolleg*innen bei der Auswahl verschiedene andere individuelle Faktoren berücksichtigt werden. Dazu zählen Patientenmerkmale wie Alter und Begleiterkrankungen. Der Schweregrad der Migräneattacke und Zusatzsymptome sollen einbezogen werden. Bei leichteren Attacken wird der Einsatz von NSAR empfohlen, bei schwereren Attacken der Einsatz von Triptanen. Auch Kombinationen können verwendet werden. NSAR sollten nicht bei Patient*innen mit gastrointestinalen Komorbiditäten angewandt werden, und Triptane nicht bei vaskulären Risikofaktoren. Bei Kontraindikationen gegen Triptane können Gepante oder Ditane eingesetzt werden. Gepante sollten aber wiederum nicht gemeinsam mit Inhibitoren oder Induktoren vom Enzym CYP3A4 angewendet werden. Beim Einsatz von Lasmiditan muss die eingeschränkte Fahrtüchtigkeit nach Einnahme berücksichtigt werden. Außerdem wird im Artikel noch auf die langfristigeren Nebenwirkungen der Akuttherapeutika eingegangen. NSAR beispielsweise können bei Dauereinnahme nephrotoxisch wirken und es können sogar medikamenteninduzierte Kopfschmerzen auftreten (57).

Ein systematisches Review und Meta-Analyse von Yang et al. von 2021 (187) befasst sich mit dem Vergleich der neueren Akuttherapeutika für Migräne, Ditane und Gepante, mit den etablierten Triptanen. Dabei wurden 64 RCTs mit insgesamt 46 442 Patient*innen untersucht. Alle drei Medikamentenklassen waren mit einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerzen 2 Stunden nach Einnahme verbunden. Außerdem kam es bei einem signifikant höheren Anteil der Patient*innen sogar zur Schmerzfremheit nach zwei Stunden. Die Odds Ratios (ORs) für die Schmerzfremheit und Schmerzlinderung nach zwei Stunden, verglichen mit den ORs der Ditane und Gepante, waren bei Triptanen höher (Lasmiditan: OR 1,72 [95 % CI 1,06-2,80] bis

OR 3,40 [95 % CI 2,12-5,44], Rimegepant: OR, 1,58 [95 % CI, 1,07-2,33] bis OR 3,13 [95 % CI 2,16-4,52] Ubrogepant OR 1,54 [95 % CI 1,00-2,37] bis OR 3,05 [95 % CI 2,02-4,60]). Die Ergebnisse der Vergleiche von Ditaneen mit Gepanten waren statistisch nicht signifikant. Aufgrund fehlender kardiovaskulärer Risiken bieten diese beiden neuen Wirkstoffe eine vielversprechende Alternative zu den Triptanen (Kontraindikation bei kardiovaskulären Krankheiten) (187).

4.1.3. Vergleich der Migräneprophylaxe Therapeutika

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinien der DGN von 2022 gab es nur eine einzige direkte Vergleichsstudie einer Antikörper-Therapie mit einem etablierten Migräneprophylaxe-Medikament. In der HER-MES Studie von Reuter et al. aus dem Jahr 2021 (188) wurden 777 Patient*innen mit mindestens 4 Migränetagen im Monat randomisiert und in zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt. Die beiden Gruppen erhielten über 24 Wochen entweder 70 oder 140 mg Erenumab monatlich oder 50-100 mg Topiramate täglich, und das jeweils andere Medikament als Placebo. Als primärer Endpunkt wurde die Rate der Therapieabbrüche festgelegt. Diese war signifikant geringer in der Erenumab-Gruppe mit 10,6% als in der Topiramate-Gruppe mit 38,9% (OR 0,19; $p < 0,001$). Als sekundärer Endpunkt wurde der Patientenanteil mit einer $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Kopfschmerztage definiert. Diesen erreichten 55,4% der Erenumab-Gruppe, und 31,2% der Topiramate-Gruppe (OR 2,76; $p < 0,001$), was eine signifikante Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit zeigt (188).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Wang und Kolleg*innen vom September 2024 (189) vergleicht wiederum die CGRP-Antikörper, diesmal mit dem Einsatz von OnabotulinumtoxinA. 649 Patient*innen mit chronischer Migräne wurden über 6 Monate entweder mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder mit OnabotulinumtoxinA behandelt. Die Behandlung mit den CGRP-Antikörpern war mit einer signifikanten Verringerung der mittleren monatlichen Migränetage verbunden im Vergleich zur OnabotulinumtoxinA-Behandlung (-13,0 vs -8,7 Tage pro Monat; $p < 0,001$). Außerdem war die $\geq 50\%$ Responder-Rate in der Antikörper-Gruppe mit

74,7% statistisch signifikant höher als die Responder-Rate der mit OnabotulinumtoxinA behandelten Gruppe (50,7%; $p < 0,001$) (189).

Eine weitere direkte Medikamenten-Vergleichsstudie stellt ein RCT von Schwedt und Kolleg*innen vom Jahr 2023 (190) dar. Die 580 Patient*innen mit episodischer Migräne wurden über drei Monate hinweg entweder mit Galcanezumab 120 mg als subkutane Injektion oder mit Rimegepant 75 mg oral behandelt. Die jeweils andere Medikation mit der jeweiligen Darreichungsform wurde als Placebo verabreicht. Als primärer Endpunkt wurde der Anteil mit einer $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Migränetage festgelegt. 62% der Galcanezumab-Gruppe erreichte eine $\geq 50\%$ Reduktion der monatlichen Migränetage, und 61% der Rimegepant-Gruppe ($p = 0,70$). Es konnte also festgestellt werden, dass zwar beide Behandlungen eine Wirksamkeit bei episodischer Migräne zeigten, eine Behandlung mit Galcanezumab hinsichtlich des primären Endpunktes aber gegenüber Rimegepant nicht überlegen war (190).

Noch eine direkte Vergleichsstudie von Alabdali und Kolleg*innen aus dem Jahr 2024 (191) behandelt den Therapieerfolg von den Wirkstoffen BotulinumtoxinA im Gegensatz zu den CGRP-Antikörpern. Die 80 Patient*innen mit chronischer Migräne wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Sie füllten am Beginn der Behandlung und neun Monate nach Abschluss validierte standardisierte Schmerzfragebögen aus. Es ging um die Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie Schmerzreduktion, außerdem gab es einen Fragebogen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Beide Gruppen zeigten nach neun Monaten eine statistisch signifikante Reduktion der Schmerzwerte sowie der Lebensqualitäts-beeinträchtigung. Der direkte Vergleich zeigte zwar eine geringfügig stärkere Reduktion bei der CRGP-Antikörper-Gruppe, dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant ($p = 0,07$). Die Nebenwirkung „Kopfschmerzen“ wurde von 45% (OnabotulinumtoxinA) beziehungsweise 40% (CGRP-Antikörper) angegeben, die Nebenwirkung „Schmerzen an der Injektionsstelle“ wurde von 27,5% (OnabotulinumtoxinA) beziehungsweise 32,5% (CGRP-Antikörper) angegeben. Zudem war der Unterschied in der Häufigkeit von Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant. Die Autoren wiesen in der Studie jedoch auf eine bessere Kosteneffektivität bei der

OnabotulinumtoxinA-Behandlung hin. Sie präferieren dahingehend den Einsatz von diesem (191).

In einer anderen Studie von 2023 von Mahon und Kolleg*innen (192) geht es um die relative Wirksamkeit von Erenumab, verglichen mit OnabotulinumtoxinA. Hierbei wurden die Ergebnisse von 3 Studien (193–195) von clinicaltrials.com verglichen. In zwei dieser Studien wurde der Einsatz von OnabotulinumtoxinA im Vergleich zu einem Placebo untersucht und in der dritten Studie der Einsatz von Erenumab im Vergleich zu Placebo. In allen drei Studien wurden Patient*innen mit chronischer Migräne untersucht. Die Wirksamkeit wurde als >50% Reduktion der monatlichen Migränetage angenommen. Die mit Erenumab behandelten Patient*innen erreichten in Woche 12 eine Reduktion von 1,2 monatlichen Kopfschmerztagen im Vergleich zu den mit OnabotulinumtoxinA behandelten Patient*innen ($p=0,092$). Dieses Ergebnis suggeriert zwar einen tendenziellen Vorteil von Erenumab im Vergleich zu OnabotulinumtoxinA, wobei die statistische Signifikanz jedoch nicht erreicht wurde (192).

Eine 2018 veröffentlichte Studie von Reuter et al. (196) beschäftigte sich mit der Gabe von Erenumab bei Patient*innen, deren zwei bis vier frühere Behandlungen mit anderen Migräneprophylaktika erfolglos verliefen. Diese früheren Therapeutika waren unter anderem Topiramaten, Amitriptylin, Propranolol oder Metoprolol. Die 246 Patient*innen wurden über 12 Wochen mit Injektionen im vierwöchigen Abstand mit 140 mg Erenumab oder Placebo therapiert. Als primärer Endpunkt wurde die mindestens 50% Reduktion der monatlichen Migränetage angenommen. Den primären Endpunkt erreichten 30,3 % in der Erenumab-Gruppe und 13,7% in der Placebogruppe (OR 2,7 [95 % CI 1,4–5,2]; $p=0,002$). Dies konnte eine signifikante Überlegenheit von Erenumab zeigen. Für Patient*innen mit schwer behandelbarer Migräne kann Erenumab eine gute Behandlungsoption darstellen (196).

Ein weiterer Vorteil der Antikörper-Therapeutika gegenüber bislang etablierten Therapeutika stellt ein schneller Wirkungseintritt dar, denn es ist kein Auftitrieren der Dosis notwendig (33). Mit dem frühen Wirkungseintritt von Erenumab beschäftigten sich Schwedt und Kolleg*innen im Jahr 2018 (161). 955 Patient*innen mit episodischer und 667 Patient*innen mit chronischer Migräne wurden jeweils randomisiert und entweder mit 140 mg Erenumab oder mit Placebo behandelt. Ab

der zweiten Woche nach Behandlungsbeginn zeigte sich bei den mit Erenumab behandelten Patient*innen mit sowohl episodischer als auch chronischen Migräne eine signifikante Reduktion der Migränetage (161).

Mit der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Erenumab in der Migräneprävention beschäftigten sich Ashina und Kolleg*innen 2021 (197). Sie schlossen eine offene fünf-Jahres-Studie an einen 12-wöchigen, doppelblinden RCT bei Erwachsenen mit episodischer Migräne an. Die 383 Patient*innen wurden mit anfangs 70 mg, dann 140 mg Erenumab monatlich behandelt. 215 von 383 Patient*innen beendeten die gesamte offene Behandlungsphase. Die durchschnittliche Veränderung der monatlichen Migränetage gegenüber dem Ausgangswert von 8,7 Migränetagen betrug -5,3 Tage, dies entspricht einer Reduktion von 62,3% nach fünf Jahren. Außerdem kam es zu einer Verbesserung der migränespezifischen Lebensqualität. Es traten keine neuen unerwünschten Nebenwirkungen auf. Hierbei sei allerdings noch zu beachten, dass 44% der Patient*innen die Studie nicht beendet haben (197).

In einem systematischen Review von Blumenfeld und Kolleg*innen von 2022 (198) geht es um die Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit von Topiramaten, OnabotulinumtoxinA und den monoklonalen Antikörpern bei der Behandlung von chronischer Migräne. Die Autor*innen der Studie weisen besonders darauf hin, dass OnabotulinumtoxinA die einzige prophylaktische Behandlung ist, für die Langzeit-Sicherheitsdaten aus realen Versorgungssituationen vorliegen. Diese Daten zeigen behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse über den Zeitraum von bis zu drei Jahren auf (198–200). In einer dieser Studien von Guerzoni und Kolleg*innen von 2017 (199) wird von der Behandlung mit OnabotulinumtoxinA bei Patient*innen mit chronischer Migräne über drei Jahre hinweg berichtet. Die Anzahl der Kopfschmerztage sowie der Analgetika-Gebrauch waren ab dem 18. Behandlungsmonat signifikant niedriger als zum Beginn. Es traten keine weiteren schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf und es gab keine Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (199).

Eine wichtige Rolle bei der Behandlung mit den modernen monoklonalen Antikörpern spielen aber auch deren Kosten, die durchaus hoch ausfallen (201). Mit dem Thema der Kostenwirksamkeit von Migränetherapeutika im Vereinigten

Königreich befassten sich Mistry und Kolleg*innen 2023 (201). Sie bewerteten die Kostenwirksamkeit der Medikamente OnabotulinumtoxinA, Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab und Topiramate jeweils im Vergleich mit Placebo für die präventive Behandlung von chronischer Migräne. Die Kosten wurden mit dem Nutzen verglichen, wobei der Nutzen anhand von qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALYs) berechnet wurde. Topiramate zeigte sich als die kostengünstigste Option mit mehr QALYs als Placebo. Eptinezumab erzielte am meisten QALYs, war jedoch die teuerste Option (201). In Österreich werden die Kosten der Antikörpertherapeutika, beispielsweise Eptinezumab, erst erstattet, wenn zuvor die Therapie mit zumindest drei anderen Medikamenten zur Migräneprophylaxe von ausreichender Dauer zu keinem klinisch relevanten Erfolg geführt hat. Außerdem kann eine Kostenerstattung bei therapiebegleitenden Nebenwirkungen oder Kontraindikationen anderer Medikamente erfolgen. Nach drei Monaten und auch danach soll ein Behandlungserfolg regelmäßig kontrolliert werden. Der Behandlungserfolg wird dabei definiert als eine zumindest 50%ige Reduktion der Migränetage im Vergleich zu den drei Monaten vor der Antikörpertherapie (202).

In einem systematischen Review und Meta-Analyse von Giri et al. aus dem Jahr 2023 (203) wurden RCTs über den Einsatz von Topiramate, BotulinumtoxinA und monoklonaler Antikörper untersucht. Dabei wiesen die Autoren besonders auf die geringe Therapieabbruchrate unter der Einnahme von monoklonalen Antikörpern hin. Diese betrug unter den Studien zwischen 1,5 und 2,5 %. Zum Vergleich betrug die Rate der Therapieabbrüche unter der Einnahme von BotulinumtoxinA zwischen 2,9 und 7,4%. (203). Mögliche Gründe für einen Abbruch einer prophylaktischen Migränetherapie wurden in einer Publikation von Gacia-Naya und Kolleg*innen 2011 (204) beschrieben. Unter anderem spielt das Alter der Patient*innen eine Rolle, außerdem die Anzahl der Anfälle, die Anzahl der Anfälle vor der Migräneprophylaxe-Therapie und die Nebenwirkungen (204).

In einem weiteren systematischen Review verglichen Frank und Kolleg*innen aus dem Jahr 2021 (177) den Einsatz von CGRP-Antikörpern, Topiramate und BotulinumtoxinA bei Patient*innen mit episodischer und chronischer Migräne. Verschiedene Datenbanken wie CENTRAL, EMBASE und MEDLINE wurden dabei

untersucht. Studien, die über eine Ansprechrate von 50% auf die jeweiligen Medikamente berichteten, wurden eingeschlossen. Die Odds Ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervallen wurden mittels Modellen berechnet. Das gepoolte OR für eine 50% Ansprechrate von Studien zu den CGRP-Antikörpern mit 13 302 Patient*innen betrug 2,30 (KI: 2,11-2,50). Topiramat zeigte ein OR von 2,70 (KI: 1,97-3,69) bei 1989 eingeschlossenen Patient*innen. BotulinumtoxinA wiederum erreichte ein OR von 1,28 (KI: 0,98-1,67) bei 2472 eingeschlossenen Patient*innen. Das bedeutet, dass Topiramat die stärkste Wirkung zeigt. Gleichzeitig weisen die Autor*innen jedoch auf die höchste drop-out Rate bei den mit Topiramat behandelten Patient*innen hin (177).

Ein weiteres systematisches Review von Overeem et al. von 2021 (205) behandelt den Vergleich zwischen der Behandlung mit Topiramat oder CGRP-Antikörpern bei episodischer Migräne. Der Vergleich ist wiederum indirekt, die dabei untersuchten Studien liefen Placebo-kontrolliert ab. Die Reduktion der monatlichen Migränetage betrug in der gepoolten mittleren Differenz -1,55 (95% KI: -1,86 bis -1,24) für CGRP-Antikörper und -1,11 (95% KI: -1,62 bis -0,59) für Topiramat ($p=0,15$). Nebenwirkungen, als „kognitive“ sowie „sensorische und schmerzbezogene“ Ereignisse bezeichnet, traten bei den mit Topiramat behandelten Patient*innen häufiger auf als bei den mit CGRP-Antikörper behandelten Patient*innen ($p=0,03$). Das bedeutet, dass sich die Wirksamkeit bei beiden Behandlungsoptionen zeigt, das Sicherheitsprofil aber zugunsten der CGRP-Antikörpern spricht (205).

Mit der absoluten Zahl der Reduktion der Migränetage beschäftigen sich Naghdi und Kolleg*innen im Jahr 2023 (206). Sie führten eine systematische Literaturrecherche durch und erstellten ein systematisches Review sowie eine Metaanalyse. 12 RCTs erfüllten die Einschlusskriterien, sie vergleichen Migränetherapeutika mit Placebos, behandeln erwachsene Patient*innen mit chronischer Migräne, und haben mehr als 100 Teilnehmende (79,153,159,206–215). Die Wirkstoffe der inkludierten RCTs sind Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab, OnabotulinumtoxinA und Topiramat. Für andere oft verwendete Migränetherapeutika wie Amitriptylin oder Propranolol wurden keine Studien mit diesen Einschlusskriterien gefunden, dies liegt daran, dass die Studien vor der Einführung der genauen Definition der chronischen Migräne 2007 lagen oder

zu klein waren. Alle eingeschlossenen RCTs mit Wirkstoffen reduzierten die Anzahl der monatlichen Migränetage signifikant. Am effektivsten hinsichtlich der monatlichen Migränetage erwies sich 300 mg Eptinezumab, mit einer mittleren Differenz von -2,46 Migränetagen (95% KI: -3,23 bis -1,69). Die Autoren der Studie wiesen besonders daraufhin, dass der absolute Unterschied in der Anzahl der Migränetage jedoch bestenfalls moderat ist (206).

4.2. Kritische Reflexion und Schlussfolgerungen

Es sollte erwähnt werden, dass es bisher nur wenige direkte Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Migränetherapeutika gibt. In den meisten Studien werden die Medikamente lediglich mit Placebos verglichen. Zukünftige Studien mit direkten Vergleichsdaten könnten möglicherweise zu einer veränderten Empfehlungshierarchie in den Leitlinien führen.

Außerdem wurden in den meisten erwähnten Studien nur erwachsene Migränepatient*innen eingeschlossen. In Bezug auf Kinder und Jugendliche gibt es kaum Studien hinsichtlich Verträglichkeit und Sicherheit der Medikamente (33).

Zur Akuttherapie wird nach dem aktuellen Wissensstand der Einsatz von NSAR und Triptanen empfohlen, gegebenenfalls auch in Kombination. Die Triptane zeigen die höchste Wirkstärke unter den Akuttherapeutika. Neuere Wirkstoffklassen, Ditane und Gepante, wirken etwas weniger stark, wären jedoch bei Personen mit vaskulären Risikofaktoren eine geeignete Alternative (187). Dazu gibt es aber noch keine offizielle Zulassung, da bisher keine Studien für Patient*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren durchgeführt wurden.

Zur Migräneprophylaxe gibt es verschiedene Medikamentenklassen, deren Wirksamkeit wissenschaftlich belegt ist. Dazu zählen β -Blocker, Topiramate, Flunarizin, Valproinsäure, Amitriptylin, und OnabotulinumtoxinA. Die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe wurde in zahlreichen Studien im Vergleich mit Placebos bewiesen. Eine be-

sonders starke Wirkung bei moderaten Kosten zeigt Topiramate, jedoch wird die Behandlung aufgrund starker Nebenwirkungen oft abgebrochen (177). OnabotulinumtoxinA zeigt ein günstiges Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil und es liegen bereits Studien zur Langzeit-Wirksamkeit, zumindest für drei Jahre, vor (199). Die neuesten Wirkstoffe, monoklonale Antikörper gegen CGRP und Antagonisten am CGRP-Rezeptor, wirken schnell und stark und können zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Vor allem für Patient*innen, bei denen die bisher etablierten Migränetherapeutika keine oder keine ausreichende Wirksamkeit erzielen konnten, sind die monoklonalen Antikörper eine gute Alternativbehandlung (196). Obwohl die Therapiekosten hoch sind und die Langzeitfolgen noch nicht vollständig erforscht, stellen die CGRP-Antikörper und CGRP-Antagonisten dennoch eine vielversprechende Behandlungsoption dar.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. Januar 2018;38(1):1–211.
2. Paemeleire K, Vandebussche N, Stark R. Migraine without aura. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2023 [zitiert 10. Januar 2024]. S. 151–67. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012823356600007X>
3. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the Differences Between Episodic Migraine and Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. Februar 2012;16(1):86–92.
4. Simmonds L, Mehta D, Cheema S, Matharu M. Epidemiology of migraine. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2023 [zitiert 10. Januar 2024]. S. 31–8. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128233566000172>
5. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, u. a. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet*. April 2021;397(10283):1485–95.
6. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, u. a. 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. *The Lancet*. September 2017;390(10100):1211–59.
7. Natoli J, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel C, Stovner L, u. a. Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia*. Mai 2010;30(5):599–609.
8. Wijeratne T, Tang HM, Crewther D, Crewther S. Prevalence of Migraine in the Elderly: A Narrated Review. *Neuroepidemiology*. 2019;52(1–2):104–10.
9. Ahmad SR, Rosendale N. Sex and Gender Considerations in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. Juli 2022;26(7):505–16.
10. Abu-Arafah I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. Dezember 2010;52(12):1088–97.
11. Zobdeh F, Ben Kraiem A, Attwood MM, Chubarev VN, Tarasov VV, Schiöth HB, u. a. Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *Br J Pharmacol*. Dezember 2021;178(23):4588–607.
12. Charles A. The Evolution of a Migraine Attack – A Review of Recent Evidence. *Headache J Head Face Pain*. Februar 2013;53(2):413–9.
13. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. Januar 2014;137(1):232–41.
14. Coppola G, Di Renzo A, Tinelli E, Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Parisi V, u. a. Thalamo-cortical network activity during spontaneous migraine attacks. *Neurology*. 15. November 2016;87(20):2154–60.

15. Weatherall MW. The diagnosis and treatment of chronic migraine. *Ther Adv Chronic Dis*. Mai 2015;6(3):115–23.
16. Vgontzas A, Burch R. Episodic Migraine With and Without Aura: Key Differences and Implications for Pathophysiology, Management, and Assessing Risks. *Curr Pain Headache Rep*. Dezember 2018;22(12):78.
17. Khan J, Asoom LIA, Sunni AA, Rafique N, Latif R, Saif SA, u. a. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomed Pharmacother*. Juli 2021;139:111557.
18. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache J Head Face Pain*. Mai 2018;58(S1):4–16.
19. Aditya S, Rattan A. Advances in CGRP monoclonal antibodies as migraine therapy: A narrative review. *Saudi J Med Med Sci*. 2023;11(1):11.
20. Hoffmann J, Recober A. Migraine and Triggers: Post Hoc Ergo Propter Hoc? *Curr Pain Headache Rep*. Oktober 2013;17(10):370.
21. Harder AV, Terwindt GM, Nyholt DR, Van Den Maagdenberg AM. Migraine genetics: Status and road forward. *Cephalalgia*. Februar 2023;43(2):033310242211459.
22. Grangeon L, Lange KS, Waliszewska-Prosół M, Onan D, Marschollek K, Wiels W, u. a. Genetics of migraine: where are we now? *J Headache Pain*. 20. Februar 2023;24(1):12.
23. Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, Bjornsdottir G, Harder AVE, Kogelman LJA, u. a. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *Nat Genet*. Februar 2022;54(2):152–60.
24. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, u. a. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. August 2021;17(8):501–14.
25. Olesen J, Tfelt-Hansen P. Methodology of drug trials in migraine: History and suggestions for the future. *Cephalalgia*. Dezember 2024;44(12):03331024241298642.
26. Láinez MJA, Domínguez M, Rejas J, Palacios G, Arriaza E, Garcia-Garcia M, u. a. Development and Validation of the Migraine Screen Questionnaire (MS-Q). *Headache J Head Face Pain*. November 2005;45(10):1328–38.
27. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, Katsarava Z, Láinez JM, Lantéri-Minet M, u. a. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *J Headache Pain*. Dezember 2016;17(1):59.
28. Buse DC, Rains JC, Pavlovic JM, Fanning KM, Reed ML, Manack Adams A, u. a. Sleep Disorders Among People With Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache J Head Face Pain*. Januar 2019;59(1):32–45.
29. Ashina S, Lipton RB, Bendtsen L, Hajiyeva N, Buse DC, Lyngberg AC, u. a. Increased pain sensitivity in migraine and tension-type headache coexistent with low back pain: A cross-sectional population study. *Eur J Pain*. Mai 2018;22(5):904–14.

30. Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, Lipton RB, Hajiyeva N, Jensen R. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: A population study. *Cephalalgia*. März 2015;35(3):211–9.
31. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One Hundred Years of Migraine Research: Major Clinical and Scientific Observations From 1910 to 2010. *Headache J Head Face Pain*. Mai 2011;51(5):752–78.
32. Tfelt-Hansen P, Koehler P. History of the Use of Ergotamine and Dihydroergotamine in Migraine From 1906 and Onward. *Cephalalgia*. August 2008;28(8):877–86.
33. Diener H.-C., Förderreuther S, Kropp P. et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. *Dtsch Ges Für Neurol Für Diagn Ther Neurol*. 2022;
34. Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *Am J Manag Care*. Januar 2019;25(2 Suppl):S23–34.
35. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The Acute Treatment of Migraine in Adults: The American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. *Headache J Head Face Pain*. Januar 2015;55(1):3–20.
36. Diener HC, Holle-Lee D, Nägel S, Dresler T, Gaul C, Göbel H, u. a. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clin Transl Neurosci*. 1. Januar 2019;3(1):2514183X1882337.
37. Athavale A, Athavale T, Roberts DM. Antiemetic drugs: what to prescribe and when. *Aust Prescr*. 1. April 2020;43(2):49–56.
38. Puledra F, Shields K. Non-Pharmacological Approaches for Migraine. *Neurotherapeutics*. April 2018;15(2):336–45.
39. Hindiyeh NA, Zhang N, Farrar M, Banerjee P, Lombard L, Aurora SK. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *Headache J Head Face Pain*. Juli 2020;60(7):1300–16.
40. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Vertosick EA, u. a. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 28. Juni 2016 [zitiert 17. Januar 2024];2018(4). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001218.pub3>
41. Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, LeCates SL, Slater SK, Zafar M, u. a. Cognitive Behavioral Therapy Plus Amitriptyline for Chronic Migraine in Children and Adolescents: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 25. Dezember 2013;310(24):2622.
42. Rausa M, Palomba D, Cevoli S, Lazzerini L, Sancisi E, Cortelli P, u. a. Biofeedback in the prophylactic treatment of medication overuse headache: a pilot randomized controlled trial. *J Headache Pain*. Dezember 2016;17(1):87.
43. Barnes NP. Migraine headache in children. *BMJ Clin Evid*. 5. Juni 2015;2015:0318.

44. Ahlqvist VH, Sjöqvist H, Dalman C, Karlsson H, Stephansson O, Johansson S, u. a. Acetaminophen Use During Pregnancy and Children's Risk of Autism, ADHD, and Intellectual Disability. *JAMA*. 9. April 2024;331(14):1205.
45. Erdal H, Holst L, Heitmann K, Trovik J. Antiemetic treatment of hyperemesis gravidarum in 1,064 Norwegian women and the impact of European warning on metoclopramide: a retrospective cohort study 2002-2019. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2. Juni 2022;22(1):464.
46. Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: A population-based study. *Cephalgia*. April 2014;34(4):280–8.
47. Victor T, Hu X, Campbell J, Buse D, Lipton R. Migraine prevalence by age and sex in the United States: A life-span study. *Cephalgia*. September 2010;30(9):1065–72.
48. Ornello R, De Matteis E, Di Felice C, Caponnetto V, Pistoia F, Sacco S. Acute and Preventive Management of Migraine during Menstruation and Menopause. *J Clin Med*. 24. Mai 2021;10(11):2263.
49. Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. *Lancet Neurol*. April 2021;20(4):304–15.
50. Aggarwal M, Puri V, Puri S. Effects of Estrogen on the Serotonergic System and Calcitonin Gene-Related Peptide in Trigeminal Ganglia of Rats. *Ann Neurosci* [Internet]. 1. Oktober 2012 [zitiert 10. Februar 2025];19(4). Verfügbar unter: <http://annalsofneurosciences.org/journal/index.php/annal/article/view/427>
51. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, u. a. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. Dezember 2019;20(1):57.
52. Do TP, Remmers A, Schyetz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, u. a. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. *Neurology*. 15. Januar 2019;92(3):134–44.
53. Al-Hassany L, Boucherie DM, Creeney H, van Drie RWA, Farham F, Favaretto S, u. a. Future targets for migraine treatment beyond CGRP. *J Headache Pain*. 28. Juni 2023;24(1):76.
54. Blümle A, Lagrèze WA, Motschall E. Systematische Literaturrecherche in PubMed: Eine Kurzanleitung. *Diabetol*. Mai 2018;14(3):185–202.
55. Prel JBD, Röhrig B, Blettner M. Critical Appraisal of Scientific Articles. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 13. Februar 2009 [zitiert 16. Januar 2024]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2009.0100>
56. Ong JY, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*. April 2018;15(2):274–90.
57. VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, Morrow AS, Nayfeh T, Torres Roldan VD, u. a. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 15. Juni 2021;325(23):2357.

58. Alemdar M, Pekdemir M, Selekler HM. Single-Dose Intravenous Tramadol for Acute Migraine Pain in Adults: A Single-Blind, Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Clin Ther*. Juli 2007;29(7):1441–7.
59. Boureau F, Joubert J, Lasserre V, Prum B, Delecoeuillerie G. Double-Blind Comparison of An Acetaminophen 400 mg-Codeine 25 mg Combination Versus Aspirin 1000 mg and Placebo in Acute Migraine Attack. *Cephalalgia*. April 1994;14(2):156–61.
60. Carleton SC, Shesser RF, Pietrzak MP, Chudnofsky CR, Starkman S, Morris D, u. a. Double-Blind, Multicenter Trial to Compare the Efficacy of Intramuscular Dihydroergotamine Plus Hydroxyzine Versus Intramuscular Meperidine Plus Hydroxyzine for the Emergency Department Treatment of Acute Migraine Headache. *Ann Emerg Med*. August 1998;32(2):129–38.
61. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, Latev A, Rosa K, Zias E, u. a. Randomized study of IV prochlorperazine plus diphenhydramine vs IV hydromorphone for migraine. *Neurology*. 14. November 2017;89(20):2075–82.
62. Hoffert MJ, Couch JR, Diamond S, Elkind AH, Goldstein J, Kohlerman NJ, u. a. Transnasal Butorphanol in the Treatment of Acute Migraine. *Headache J Head Face Pain*. Februar 1995;35(2):65–9.
63. Klapper JA, Stanton J. Current Emergency Treatment of Severe Migraine Headaches. *Headache J Head Face Pain*. November 1993;33(10):560–2.
64. Lane PL, McLellan BA, Baggoley CJ. Comparative efficacy of chlorpromazine and meperidine with dimenhydrinate in migraine headache. *Ann Emerg Med*. April 1989;18(4):360–5.
65. Richman PB, Allegra J, Eskin B, Doran J, Reischel U, Kaiafas C, u. a. A randomized clinical trial to assess the efficacy of intramuscular droperidol for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med*. Januar 2002;20(1):39–42.
66. Scherl ER, Wilson JF. Comparison of Dihydroergotamine With Metoclopramide Versus Meperidine With Promethazine in the Treatment of Acute Migraine. *Headache J Head Face Pain*. Mai 1995;35(5):256–9.
67. Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, Kudrow DB, Hewitt DJ, Jordan DM, u. a. Tramadol/Acetaminophen for the Treatment of Acute Migraine Pain: Findings of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Headache J Head Face Pain*. November 2005;45(10):1317–27.
68. Stiell IG, Dufour DG, Moher D, Yen M, Beilby WJ, Smith NA. Methotrimeprazine versus meperidine and dimenhydrinate in the treatment of severe migraine: A randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. November 1991;20(11):1201–5.
69. Taheraghda AA, Amiri H, Shojaan H, Shamsvahda S, . YH. Intravenous Dexamethasone Versus Morphine in Relieving of Acute Migraine Headache. *Pak J Biol Sci*. 1. Juni 2011;14(12):682–7.
70. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. In: *The Cochrane Collaboration, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [zitiert 9. Juli 2024]. S. CD008041.pub2. Verfügbar unter: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008041.pub2>

71. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 30. April 2013 [zitiert 9. Juli 2024];2019(5). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008039.pub3>
72. Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 30. April 2013 [zitiert 9. Juli 2024];2019(5). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008783.pub3>
73. Diener HC, Gaul C, Lehmacher W, Weiser T. Aspirin, paracetamol (acetaminophen) and caffeine for the treatment of acute migraine attacks: A systemic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Neurol*. Januar 2022;29(1):350–7.
74. Suthisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, Lertpipopmetha V, Tepwitukgid B. Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Naproxen Sodium in the Acute Treatment of Migraine. *Headache J Head Face Pain*. Mai 2010;50(5):808–18.
75. Welch KMA, Ellis DJ, Keenan PA. Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. *Neurology*. September 1985;35(9):1304–1304.
76. Smith TR, Sunshine A, Stark SR, Littlefield DE, Spruill SE, Alexander WJ. Sumatriptan and Naproxen Sodium for the Acute Treatment of Migraine. *Headache J Head Face Pain*. September 2005;45(8):983–91.
77. Nestvold K, Kloster R, Partinen M, Sulkava R. Treatment of Acute Migraine Attack: Naproxen and Placebo Compared. *Cephalalgia*. Juni 1985;5(2):115–9.
78. Bellavance AJ, Meloche JR. A Comparative Study of Naproxen Sodium, Pizotyline and Placebo in Migraine Prophylaxis. *Headache J Head Face Pain*. November 1990;30(11):710–5.
79. Lipton RB, Munjal S, Tepper SJ, Iaconangelo C, Serrano D. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Tolerability, and Safety of Celecoxib Oral Solution (ELYXYB) in Acute Treatment of Episodic Migraine with or without Aura. *J Pain Res*. August 2021;Volume 14:2529–42.
80. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 30. April 2013 [zitiert 9. Juli 2024];2019(5). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008040.pub3>
81. Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah ÁN. Dipyrrone for acute primary headaches. In: The Cochrane Collaboration, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [zitiert 9. Juli 2024]. S. CD004842.pub2. Verfügbar unter: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004842.pub2>
82. Tfelt-Hansen P. Ergotamine in the acute treatment of migraine: A review and European consensus. *Brain*. 1. Januar 2000;123(1):9–18.
83. Hargreaves R, Shephard S. Pathophysiology of Migraine — New Insights. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. November 1999;26(3):12–9.

84. Rapoport AM, Tepper SJ, Bigal ME, Sheftell FD. The Triptan Formulations: How to Match Patients and Products. *CNS Drugs*. 2003;17(6):431–47.
85. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *The Lancet*. November 2001;358(9294):1668–75.
86. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O’Carroll CP, Adelman JU, O’Donnell FJ, u. a. Sumatriptan-Naproxen for Acute Treatment of Migraine: A Randomized Trial. *JAMA [Internet]*. 4. April 2007 [zitiert 9. Juli 2024];297(13). Verfügbar unter: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.297.13.1443>
87. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 20. April 2016 [zitiert 9. Juli 2024]; Verfügbar unter: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008541.pub3>
88. Vila-Pueyo M, Page K, Murdock PR, Loraine HJ, Woodrooffe AJ, Johnson KW, u. a. The selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan inhibits trigeminal nociceptive processing: Implications for migraine and cluster headache. *Br J Pharmacol*. Februar 2022;179(3):358–70.
89. Reuter U, Israel H, Neeb L. The pharmacological profile and clinical prospects of the oral 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine. *Ther Adv Neurol Disord*. Januar 2015;8(1):46–54.
90. Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, Wainscott DB, Cohen ML, Calligaro DO, u. a. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia*. Oktober 2010;30(10):1159–69.
91. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB, u. a. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology [Internet]*. 11. Dezember 2018 [zitiert 20. Januar 2025];91(24). Verfügbar unter: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000006641>
92. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, Kuca B, Case MG, Aurora SK, u. a. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*. 1. Juli 2019;142(7):1894–904.
93. Shapiro RE, Hochstetler HM, Dennehy EB, Khanna R, Doty EG, Berg PH, u. a. Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J Headache Pain*. Dezember 2019;20(1):90.
94. Maiti R, Mishra A, Puliappadamb HM, Jena M, Srinivasan A. Efficacy and Safety of Lasmiditan for Acute Treatment of Migraine in Adults: A Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol*. Dezember 2021;61(12):1534–44.
95. Färkkilä M, Diener HC, Géraud G, Láinez M, Schoenen J, Harner N, u. a. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. Mai 2012;11(5):405–13.

96. Brandes JL, Klise S, Krege JH, Case M, Khanna R, Vasudeva R, u. a. Interim results of a prospective, randomized, open-label, Phase 3 study of the long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine (the GLADIATOR study). *Cephalalgia*. Oktober 2019;39(11):1343–57.
97. Pearlman EM, Wilbraham D, Dennehy EB, Berg PH, Tsai M, Doty EG, u. a. Effects of lasmiditan on simulated driving performance: Results of two randomized, blinded, crossover studies with placebo and active controls. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. September 2020;35(5):e2732.
98. Moreno-Ajona D, Chan C, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. Targeting CGRP and 5-HT_{1F} Receptors for the Acute Therapy of Migraine: A Literature Review. *Headache J Head Face Pain*. Juli 2019;59(S2):3–19.
99. Haghdoost F, Puledda F, Garcia-Azorin D, Huessler EM, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia*. April 2023;43(4):03331024231159366.
100. Woodhead JL, Siler SQ, Howell BA, Watkins PB, Conway C. Comparing the Liver Safety Profiles of 4 Next-Generation CGRP Receptor Antagonists to the Hepatotoxic CGRP Inhibitor Telcagepant Using Quantitative Systems Toxicology Modeling. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 28. Juni 2022;188(1):108–16.
101. Gao B, Yang Y, Wang Z, Sun Y, Chen Z, Zhu Y, u. a. Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 24. Januar 2020;10:1577.
102. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: A double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*. Februar 2014;34(2):114–25.
103. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, u. a. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. August 2019;394(10200):737–45.
104. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, u. a. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *N Engl J Med*. 11. Juli 2019;381(2):142–9.
105. Lipton R, Thiry A, Morris B, Croop R. Efficacy and Safety of Rimegepant 75 mg Oral Tablet, a CGRP Receptor Antagonist, for the Acute Treatment of Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pain Res*. Juli 2024;Volume 17:2431–41.
106. Johnston K, Harris L, Powell L, Popoff E, Coric V, L'Italien G, u. a. Monthly migraine days, tablet utilization, and quality of life associated with Rimegepant - post hoc results from an open label safety study (BHV3000-201). *J Headache Pain*. 17. Januar 2022;23(1):10.
107. Aurora SK, Kori SH, Barrodale P, McDonald SA, Haseley D. Gastric Stasis in Migraine: More Than Just a Paroxysmal Abnormality During a Migraine Attack: *CME*. *Headache J Head Face Pain*. Januar 2006;46(1):57–63.

108. Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, Allen CL, Arthur DC. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. *Ann Emerg Med.* Oktober 1990;19(10):1083–7.
109. Abdelmonem H, Abdelhay HM, Abdelwadoud GT, Alhosini ANM, Ahmed AE, Mohamed SW, u. a. The efficacy and safety of metoclopramide in relieving acute migraine attacks compared with other anti-migraine drugs: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol.* 8. Juni 2023;23(1):221.
110. Fumagalli C, Maurizi N, Marchionni N, Fornasari D. β -blockers: Their new life from hypertension to cancer and migraine. *Pharmacol Res.* Januar 2020;151:104587.
111. Sprenger T, Viana M, Tassorelli C. Current Prophylactic Medications for Migraine and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics.* April 2018;15(2):313–23.
112. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W, u. a. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. Kwok CS, Herausgeber. *PLOS ONE.* 20. März 2019;14(3):e0212785.
113. Deligianni CI, Sacco S, Ekizoglu E, Uluduz D, Gil-Gouveia R, MaassenVanDenBrink A, u. a. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention—part 2: flunarizine. *J Headache Pain.* 19. September 2023;24(1):128.
114. Jansen I, Tfelt-Hansen P, Edvinsson L. Comparison of the calcium entry blockers nimodipine and flunarizine on human cerebral and temporal arteries: role in cerebrovascular disorders. *Eur J Clin Pharmacol.* Januar 1991;40(1):7–15.
115. Sørensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJK, Kinge E, Iversen H, Alslev T, u. a. Flunarizine Versus Metoprolol in Migraine Prophylaxis: A Double-Blind, Randomized Parallel Group Study of Efficacy and Tolerability. *Headache J Head Face Pain.* November 1991;31(10):650–7.
116. Lin W, Lin CL, Hsu CY, Wei CY. Flunarizine Induced Parkinsonism in Migraine Group: A Nationwide Population-Based Study. *Front Pharmacol.* 19. Dezember 2019;10:1495.
117. Louis P. A Double-blind Placebo-controlled Prophylactic Study of Flunarizine (Sibelium®) in Migraine. *Headache J Head Face Pain.* November 1981;21(6):235–9.
118. Frenken CWGM, Nuijten STM. Flunarizine, a new preventive approach to migraine. *Clin Neurol Neurosurg.* Januar 1984;86(1):17–20.
119. Mendenopoulos G, Manafi T, Logothetis I, Bostantjopoulou S. Flunarizine in The Prevention of Classical Migraine: A Placebo-Controlled Evaluation. *Cephalalgia.* März 1985;5(1):31–7.
120. Sørensen PS, Hansen K, Olesen J. A Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial of Flunarizine in Common Migraine. *Cephalalgia.* März 1986;6(1):7–14.
121. Freitag, F. G.; Diamond, S.; Diamond, M. A placebo controlled trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Cephalalgia.* 11:157–8.
122. Cutrer FM. Antiepileptic Drugs: How They Work in Headache. *Headache J Head Face Pain.* November 2001;41(s1):3–11.

123. Li Y, Zhang Q, Qi D, Zhang L, Yi L, Li Q, u. a. Valproate ameliorates nitroglycerin-induced migraine in trigeminal nucleus caudalis in rats through inhibition of NF- κ B. *J Headache Pain*. Dezember 2016;17(1):49.
124. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol*. April 2006;59(4):652–61.
125. Cui XY, Sun SM, Liu J, Wu QY, Zhang JF, Li X. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Mai 2020;24(10):5734–41.
126. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L, Markley HG, Solomon S, u. a. Migraine Prophylaxis With Divalproex. *Arch Neurol*. 1. März 1995;52(3):281–6.
127. Klapper J, on behalf of the Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis Study Group. Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis: A Dose-Controlled Study. *Cephalalgia*. April 1997;17(2):103–8.
128. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, u. a. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 11. Juni 2002;58(11):1652–9.
129. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, u. a. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: A randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. August 2014;24(8):1289–97.
130. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: A triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology*. April 1994;44(4):647–647.
131. Kaniecki RG. A Comparison of Divalproex With Propranolol and Placebo for the Prophylaxis of Migraine Without Aura. *Arch Neurol*. 1. September 1997;54(9):1141–5.
132. Sadeghian H, Motiei-Langroudi R. Comparison of Levetiracetam and sodium Valproate in migraine prophylaxis: A randomized placebo-controlled study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(1):45.
133. Bostani A, Rajabi A, Moradian N, Razazian N, Rezaei M. The effects of cinnarizine versus sodium valproate in migraine prophylaxis. *Int J Neurosci*. Juli 2013;123(7):487–93.
134. Mansoureh T, Rahmat Jirde M, Nilavari K, Ashrafian H, Razeghi S, Kohan L. Cinnarizine in refractory migraine prophylaxis: efficacy and tolerability. A comparison with sodium valproate. *J Headache Pain*. April 2008;9(2):77–82.
135. Krymchantowski AV, Jevoux CC. Topiramate vs Divalproex Sodium in the Preventive Treatment of Migraine: A Prospective “Real-World” Study. *Headache J Head Face Pain*. April 2011;51(4):554–8.
136. Afshari D, Rafizadeh S, Rezaei M. A Comparative Study of the Effects of Low-Dose Topiramate Versus Sodium Valproate in Migraine Prophylaxis. *Int J Neurosci*. Januar 2012;122(2):60–8.

137. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R, Lanciotti C, Luconi R, Capecci M, u. a. Efficacy of Topiramate and Valproate in Chronic Migraine. *Clin Neuropharmacol*. November 2005;28(6):277–9.
138. Aluisio AR, Zehtabchi S. Valproate for Adult Migraine Prophylaxis. *Am Fam Physician*. 1. November 2016;94(9):Online.
139. Raffaelli B, García-Azorín D, Boucherie DM, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, u. a. European Headache Federation (EHF) critical reappraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention – part 3: topiramate. *J Headache Pain*. 10. Oktober 2023;24(1):134.
140. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: Results of a Large Controlled Trial. *Arch Neurol*. 1. April 2004;61(4):490.
141. Brandes JL. Topiramate for Migraine Prevention A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 25. Februar 2004;291(8):965.
142. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlf C, Lüne MJA, Sandrini G, Wang ShJ, u. a. Topiramate in migraine prophylaxis: Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol [Internet]*. August 2004 [zitiert 11. Februar 2025];251(8). Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-004-0464-6>
143. Mei D, Capuano A, Vollono C, Evangelista M, Ferraro D, Tonali P, u. a. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study. *Neurol Sci*. Dezember 2004;25(5):245–50.
144. Silberstein S, Hulihan J, Rezaulkarim M, Wu S, Jordan D, Karvois D, u. a. Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: A randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study. *Clin Ther*. Juli 2006;28(7):1002–11.
145. Diener HC, Bussone G, Oene JV, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby P. Topiramate Reduces Headache Days in Chronic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Cephalalgia*. Juli 2007;27(7):814–23.
146. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, u. a. Efficacy and Safety of Topiramate for the Treatment of Chronic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Headache J Head Face Pain*. Februar 2007;47(2):170–80.
147. Lipton RB, Silberstein S, Dodick D, Cady R, Freitag F, Mathew N, u. a. Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: The topiramate INTREPID study. *Cephalalgia*. Januar 2011;31(1):18–30.
148. Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, u. a. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol*. 1. Juli 2022;79(7):672.
149. Dreier JW, Bjørk MH, Alvestad S, Gissler M, Igland J, Leinonen MK, u. a. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol*. 1. Juni 2023;80(6):568.

150. Lampl C, Versijpt J, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, u. a. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention—part 1: amitriptyline. *J Headache Pain*. 11. April 2023;24(1):39.
151. Xu X min, Liu Y, Dong M xue, Zou D zhi, Wei Y dong. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Medicine (Baltimore)*. Juni 2017;96(22):e6989.
152. Burch R. Antidepressants for Preventive Treatment of Migraine. *Curr Treat Options Neurol*. April 2019;21(4):18.
153. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, u. a. OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results From the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phases of the PREEMPT Clinical Program. *Headache J Head Face Pain*. Juni 2010;50(6):921–36.
154. Gómez-Dabó L, Caronna E, Mas-de-Les-Valls R, Gallardo VJ, Alpuente A, Torres-Ferrus M, u. a. Effectiveness and Safety of OnabotulinumtoxinA in Adolescent Patients with Chronic Migraine. *Toxins*. 11. Mai 2024;16(5):221.
155. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol*. August 2015;80(2):193–9.
156. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, u. a. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia Int J Headache*. März 2020;40(3):241–54.
157. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, u. a. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. Mai 2018;38(6):1026–37.
158. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. Juli 2018;38(8):1442–54.
159. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, u. a. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 30. November 2017;377(22):2113–22.
160. Ferreira VL, Mainka FF, Wiens A, Pontarolo R. Effectiveness of Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies in the Prevention of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Cohort Studies. *Clin Drug Investig*. September 2023;43(9):669–80.
161. Schwedt T, Reuter U, Tepper S, Ashina M, Kudrow D, Broessner G, u. a. Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain*. Dezember 2018;19(1):92.
162. European Medicines Agency. Vydura (rimegepant). Summary of Product Characteristics [Internet]. 2023 [zitiert 3. November 2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vydura-epar-medicine-overview_en.pdf
163. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, u. a. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. Januar 2021;397(10268):51–60.

164. Diener H, Hartung E, Chrubasik J, Evers S, Schoenen J, Eikermann A, u. a. A Comparative Study Of Oral Acetylsalicylic Acid and Metoprolol for the Prophylactic Treatment of Migraine. A Randomized, Controlled, Double-Blind, Parallel Group Phase III Study. *Cephalalgia*. März 2001;21(2):120–8.
165. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of Migraine with Oral Magnesium: Results From A Prospective, Multi-Center, Placebo-Controlled and Double-Blind Randomized Study. *Cephalalgia*. Juni 1996;16(4):257–63.
166. Gaul C, Diener HC, Danesch U, Migravent® Study Group. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain*. 2015;16:516.
167. Tullo V, Valguarnera F, Barbanti P, Cortelli P, Sette G, Allais G, u. a. Comparison of frovatriptan plus dexketoprofen (25 mg or 37.5 mg) with frovatriptan alone in the treatment of migraine attacks with or without aura: A randomized study. *Cephalalgia*. Mai 2014;34(6):434–45.
168. Cohen JM, Dodick DW, Yang R, Newman LC, Li T, Aycardi E, u. a. Fremanezumab as Add-On Treatment for Patients Treated With Other Migraine Preventive Medicines. *Headache J Head Face Pain*. Oktober 2017;57(9):1375–84.
169. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, u. a. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. November 2015;14(11):1081–90.
170. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings ELH, Diener HC, u. a. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. November 2015;14(11):1091–100.
171. Scuteri D, Tonin P, Nicotera P, Vulnera M, Altieri GC, Tarsitano A, u. a. Pooled Analysis of Real-World Evidence Supports Anti-CGRP mAbs and OnabotulinumtoxinA Combined Trial in Chronic Migraine. *Toxins*. 1. August 2022;14(8):529.
172. Armanious M, Khalil N, Lu Y, Jimenez-Sanders R. Erenumab and OnabotulinumtoxinA Combination Therapy for the Prevention of Intractable Chronic Migraine without Aura: A Retrospective Analysis. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2. Januar 2021;35(1):1–6.
173. Blumenfeld AM, Frishberg BM, Schim JD, Iannone A, Schneider G, Yedigarova L, u. a. Real-World Evidence for Control of Chronic Migraine Patients Receiving CGRP Monoclonal Antibody Therapy Added to OnabotulinumtoxinA: A Retrospective Chart Review. *Pain Ther*. Dezember 2021;10(2):809–26.
174. Mechtler L, Saikali N, McVige J, Hughes O, Traut A, Adams AM. Real-World Evidence for the Safety and Efficacy of CGRP Monoclonal Antibody Therapy Added to OnabotulinumtoxinA Treatment for Migraine Prevention in Adult Patients With Chronic Migraine. *Front Neurol*. 6. Januar 2022;12:788159.
175. Nandyala AS, Suri H, Dougherty CO, Ailani J. A retrospective evaluation of the combination of erenumab and onabotulinum toxin A for the prevention of chronic migraine. *Clin Neurol Neurosurg*. April 2022;215:107200.

176. Toni T, Tamanaha R, Newman B, Liang Y, Lee J, Carrazana E, u. a. Effectiveness of dual migraine therapy with CGRP inhibitors and onabotulinumtoxinA injections: case series. *Neurol Sci.* Dezember 2021;42(12):5373–6.
177. Frank F, Ulmer H, Sidoroff V, Broessner G. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia Int J Headache.* Oktober 2021;41(11–12):1222–39.
178. Poolsup N, Leelasangaluk V, Jittangtrong J, Rithlamlert C, Ratanapantamane N, Khanthong M. Efficacy and tolerability of frovatriptan in acute migraine treatment: systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther.* Dezember 2005;30(6):521–32.
179. Ferrari M, Loder E, McCarroll K, Lines C. Meta-Analysis of Rizatriptan Efficacy in Randomized Controlled Clinical Trials. *Cephalalgia.* März 2001;21(2):129–36.
180. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, Herausgeber. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 15. Februar 2012 [zitiert 20. Januar 2025];2019(5). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009665>
181. Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, Herausgeber. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 21. Mai 2014 [zitiert 20. Januar 2025]; Verfügbar unter: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008616.pub2>
182. Chen L, Ashcroft DM. Meta-Analysis Examining the Efficacy and Safety of Almotriptan in the Acute Treatment of Migraine. *Headache J Head Face Pain.* September 2007;47(8):1169–77.
183. Cady R. Almotriptan Reduces the Incidence of Migraine-Associated Symptoms: A Pooled Analysis. *Headache J Head Face Pain.* Januar 2002;42(s1):26–31.
184. Taggart E, Doran S, Kokotillo A, Campbell S, Villa-Roel C, Rowe BH. Ketorolac in the Treatment of Acute Migraine: A Systematic Review. *Headache J Head Face Pain.* Februar 2013;53(2):277–87.
185. Ferrari MD, Färkkilä M, Reuter U, Pilgrim A, Davis C, Krauss M, u. a. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan – A randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia.* Oktober 2010;30(10):1170–8.
186. Brandes JL, Klise S, Krege JH, Case M, Khanna R, Vasudeva R, u. a. Long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine: Final results of the GLADIATOR study. *Cephalalgia Rep.* 1. Januar 2020;3:2515816320958176.
187. Yang CP, Liang CS, Chang CM, Yang CC, Shih PH, Yau YC, u. a. Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 11. Oktober 2021;4(10):e2128544.
188. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S, u. a. 10.1111/ene.16372. *Cephalalgia.* Februar 2022;42(2):108–18.
189. Wang Y, Yang F, Chen L, Chang T, Su H, Yang C, u. a. Comparative effectiveness and tolerability of calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies and

- ONABOTULINUMTOXINA in chronic migraine: A multicenter, real-world study in Taiwan. *Eur J Neurol*. September 2024;31(9):e16372.
190. Schwedt TJ, Myers Oakes TM, Martinez JM, Vargas BB, Pandey H, Pearlman EM, u. a. Comparing the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant for Prevention of Episodic Migraine: Results from a Randomized, Controlled Clinical Trial. *Neurol Ther*. Februar 2024;13(1):85–105.
 191. Mohammad Alabdali M, Rafique N, AlDossary DA, Alalloush RS, AlHemli HA, Zeerak M, u. a. Direct Comparison of Treatment Outcome Between the Botulinum Toxin and Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody in Migraine Patients. *J Clin Med Res*. November 2024;16(11):527–35.
 192. Mahon R, Vo P, Pannagl K, Tiwari S, Heemstra H, Ferraris M, u. a. Assessment of the relative effectiveness of erenumab compared with onabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine. *Curr Med Res Opin*. 2. Januar 2023;39(1):105–12.
 193. Allergan (Responsible Party). A Study Using Botulinum Toxin Type A as Headache Prophylaxis for Migraine Patients With Frequent Headaches [Internet]. 2013. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00156910>
 194. Allergan (Responsible Party). A Study Using Botulinum Toxin Type A as Headache Prophylaxis for Migraine Patients With Frequent Headaches [Internet]. 2013. Verfügbar unter: Allergan (Responsible Party)
 195. Amgen (Responsible Party). A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Chronic Migraine Prevention [Internet]. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02066415>
 196. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, u. a. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *The Lancet*. November 2018;392(10161):2280–7.
 197. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick DW, Xue F, u. a. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol*. Mai 2021;28(5):1716–25.
 198. Blumenfeld AM, Kaur G, Mahajan A, Shukla H, Sommer K, Tung A, u. a. Effectiveness and Safety of Chronic Migraine Preventive Treatments: A Systematic Literature Review. *Pain Ther*. Februar 2023;12(1):251–74.
 199. Guerzoni S, Pellesi L, Baraldi C, Cainazzo MM, Negro A, Martelletti P, u. a. Long-term Treatment Benefits and Prolonged Efficacy of OnabotulinumtoxinA in Patients Affected by Chronic Migraine and Medication Overuse Headache over 3 Years of Therapy. *Front Neurol*. 2017;8:586.
 200. Negro A, Curto M, Lionetto L, Martelletti P. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195 U in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2015;17:1.

201. Mistry H, Naghdi S, Underwood M, Duncan C, Madan J, Matharu M. Competing treatments for migraine: a headache for decision-makers. *J Headache Pain*. 5. Dezember 2023;24(1):162.
202. Lundbeck A/S. VYEPTI 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung – Fachinformation [Internet]. Medikamio; 2023. Verfügbar unter: <https://www.medikamio.com/de-at>
203. Giri S, Tronvik E, Linde M, Pedersen SA, Hagen K. Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mABs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. April 2023;43(4):03331024231156922.
204. Gracia-Naya M, Santos-Lasaosa S, Ríos-Gómez C, Sánchez-Valiente S, García-Gomara MJ, Latorre-Jiménez AM, u. a. [Predisposing factors affecting drop-out rates in preventive treatment in a series of patients with migraine]. *Rev Neurol*. 16. August 2011;53(4):201–8.
205. Overeem LH, Raffaelli B, Mecklenburg J, Kelderman T, Neeb L, Reuter U. Indirect Comparison of Topiramate and Monoclonal Antibodies Against CGRP or Its Receptor for the Prophylaxis of Episodic Migraine: A Systematic Review with Meta-Analysis. *CNS Drugs*. August 2021;35(8):805–20.
206. Naghdi S, Underwood M, Madan J, Brown A, Duncan C, Matharu M, u. a. Clinical effectiveness of pharmacological interventions for managing chronic migraine in adults: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 6. Dezember 2023;24(1):164.
207. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* [Internet]. 11. Dezember 2018 [zitiert 2. Februar 2025];91(24). Verfügbar unter: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000006640>
208. Sakai F, Suzuki N, Kim B, Igarashi H, Hirata K, Takeshima T, u. a. Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache J Head Face Pain*. Juli 2021;61(7):1092–101.
209. Aurora S, Dodick D, Turkel C, DeGryse R, Silberstein S, Lipton R, u. a. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. Juli 2010;30(7):793–803.
210. Diener H, Dodick D, Aurora S, Turkel C, DeGryse R, Lipton R, u. a. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. Juli 2010;30(7):804–14.
211. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, u. a. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia*. August 2019;39(9):1075–85.
212. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, u. a. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. Juni 2017;16(6):425–34.

213. Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, Silberstein SD, Jo E, Zhao X, u. a. FORWARD Study: Evaluating the Comparative Effectiveness of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine. *Headache J Head Face Pain*. November 2019;59(10):1700–13.
214. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, u. a. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet*. September 2019;394(10203):1030–40.
215. Yu S, Kim BK, Wang H, Zhou J, Wan Q, Yu T, u. a. A phase 3, randomised, placebo-controlled study of erenumab for the prevention of chronic migraine in patients from Asia: the DRAGON study. *J Headache Pain*. Dezember 2022;23(1):146.