Deutsche Gesellschaft für Neurologie

KAPITEL
Kopfschmerzen und andere Schmerzen

Therapie der Migräne

Entwicklungsstufe: S1
Stand: September 2012
Änderung am 21.03.2013
Gültig bis: 2015
AWMF-Registriernummer: 030 - 057
Clinical Pathway

21.08.2015: Gültigkeit der Leitlinie nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 29.9.2017

Federführend
Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
hans.diener@uni-duisburg-essen.de

Was gibt es Neues?

- Bei chronischer Migräne mit oder ohne Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln sind Topiramat und OnabotulinumtoxinA wirksam.
- Bei chronischer Migräne ist eine Kombinationstherapie aus Topiramat und Propranolol nicht wirksamer als eine Monotherapie mit Topiramat.
- Valproinsäure ist in der Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen nicht wirksam.
- Der Verschluss eines offenen Foramen ovale bei Migräne mit Aura führt nicht zur Attackenfreiheit.
- Die Durchtrennung des M. corrugator oder anderer perikranieller Muskeln zur Prophylaxe der Migräne ist nicht wissenschaftlich belegt und sollte daher in der Therapie der Migräne nicht eingesetzt werden.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Therapie der Migräneattacke

- Die 5-$HT_{1B/1D}$-Agonisten (in alphabetischer Reihenfolge) Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken.
- Nichtopioidanalgetika und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) sind bei der Behandlung der Migräne wirksam.
- Ergotamin ist bei Migräne wirksam. Allerdings ist die Wirksamkeit in prospektiven Studien schlecht belegt.
- Triptane sind Mutterkornalkaloiden bezüglich der Wirksamkeit überlegen.
- Die Kombination eines Triptans mit einem NSAR ist der jeweiligen Monotherapie überlegen.
- Antiemetika sind wirksam zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen.
- Die Wirksamkeit nicht medikamentöser Verfahren wurde in der Attackentherapie in kontrollierten Studien kaum untersucht.

Prophylaxe der Migräne

- Bei häufigen Migräneattacken bzw. Migräneattacken mit ausgeprägten Beschwerden oder anhaltenden neurologischen Ausfällen sollte eine Migräneprophylaxe begonnen werden.
- Migräneprophylaktika der ersten Wahl sind die Betablocker Metoprolol und Propranolol, der Kalziumantagonist Flunarizin und die Antikonvulsiva Topiramat und Valproinsäure.
- Migräneprophylaktika der zweiten Wahl sind der Betablocker Bisoprolol, das Trizyklikum Amitriptylin, Naproxen,

Acetylsalicylsäure
- Bei chronischer Migräne mit oder ohne Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln sind Topiramat und OnabotulinumtoxinA wirksam.
- Die medikamentöse Therapie soll durch nicht medikamentöse Verfahren der Verhaltenstherapie (z.B. Entspannungsverfahren) ergänzt werden. Alternativ zur medikamentösen Therapie kann auch eine Verhaltenstherapie als Prophylaxe durchgeführt werden.
- Regelmäßiger aerober Ausdauersport wird empfohlen.
- Bei Patienten mit einer hochfrequenten Migräne sowie erheblicher Einschränkung der Lebensqualität sollten Verfahren der psychologischen Schmerztherapie (Schmerzbewältigung, Stressmanagement, Entspannungsverfahren) eingesetzt werden.

Einführung

Migräne ist eine sehr häufige Erkrankung. Daher sind Leitlinien für die Behandlung von Migräneattacken sowie die medikamentöse und nicht medikamentöse Prophylaxe der Migräne von großer praktischer Bedeutung.

Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der Behandlung akuter Migräneattacken und der medikamentösen und nichtmedikamentösen Prophylaxe der Migräne. Die Leitlinie ist evidenzbasiert und eine Fortentwicklung der folgenden Leitlinien und Empfehlungen:

- Leitlinie der DGN und der DMKG 2008 (Diener et al. 2008)
- Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (3. Auflage 2001)
- EFNS Guideline (Evers et al. 2009)
- Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society 2012 (Holland et al. 2012, Silberstein et al. 2012)

Definition

Bei der Migräne kommt es attackenweise zu heftigen, häufig einseitigen pulsierend-pochenden Kopfschmerzen, die bei körperlicher Betätigung an Intensität zunehmen (Olesen et al. 2004a). Bei einem Drittel der Patienten bestehen holokranielle Kopfschmerzen. Die einzelnen Attacken sind begleitet von Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80 %), Erbrechen (40–50 %), Lichtscheu (60 %), Lärmempfindlichkeit (50 %) und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10 %). Wenn die Kopfschmerzen einseitig sind, können sie innerhalb einer Attacke oder von Attacke zu Attacke die Seite wechseln. Die Intensität der Attacken kann von Attacke zu Attacke stark variieren. Die Dauer der Attacken beträgt nach der Definition der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft zwischen 4 und 72 Stunden. Bei Kindern sind die Attacken kürzer und können auch ohne Kopfschmerzen nur mit heftiger Übelkeit, Erbrechen und Schwindel einhergehen (Maytal et al. 1997).

Epidemiologie

Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzformen. Die Prävalenz der Migräne liegt zwischen 10 und 15 % (Lipton et al. 2007, Stovner et al. 2007, Pfaffenrath et al. 2009, Yoon et al. 2012). Vor der Pubertät beträgt die Häufigkeit der Migräne 4–5 %. Jungen und Mädchen sind gleich häufig betroffen. Die höchste Inzidenz der Migräneattacken besteht zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr. In dieser Lebensphase sind Frauen dreimal häufiger betroffen als Männer.

Diagnostik

Die Diagnose stützt sich auf die typische Anamnese und einen unauffälligen neurologischen Untersuchungsbefund (Einzelheiten siehe Leitlinie „Diagnostik und apparative Zusatzuntersuchungen bei Kopfschmerzen"). Zusatzdiagnostik und insbesondere eine Bildgebung sind notwendig bei Kopfschmerzen mit ungewöhnlicher Klinik (z.B. Ausschluss einer Subarachnoidalblutung) und bei Kopfschmerzen mit persistierenden neurologischen oder psychopathologischen Auffälligkeiten (Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology 1994).

Medikamentöse Akuttherapie

5-$HT_{1B/1D}$-Agonisten (Triptane)

► Empfehlungen

Die Serotonin-5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptoragonisten (sog. Triptane) Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sind die Therapie erster Wahl bei mittelschweren und schweren Migräneattacken, die nicht oder nicht ausreichend auf eine Therapie mit Analgetika oder nicht steroidalen Antirheumatika ansprechen. Bei wiederkehrenden Kopfschmerzen nach initialer Wirksamkeit eines Triptans kann eine zweite Dosis eines Triptans nach frühestens 6 Stunden gegeben werden.

Triptane sind spezifische Migränemedikamente, die beim Kopfschmerz vom Spannungstyp normalerweise unwirksam

sind. Allerdings ist die Wirksamkeit von Triptanen nicht zur Diagnosestellung geeignet, da Triptane auch bei Migräne unwirksam und bei Sonderformen des Kopfschmerzes vom Spannungstyp wirksam sein können (Cady et al. 1997, Lipton et al. 2000b, Miner et al. 2007).

Alle Triptane haben ihre Wirkung in großen placebokontrollierten Studien belegt. Alle bis zum Jahr 2000 in klinischen Studien erhobenen Daten zur Wirksamkeit der oralen Triptane sind (bis auf die für Frovatriptan) in einer großen Metaanalyse zusammengefasst worden, sodass diese Studien hier nicht im Einzelnen referiert werden (Ferrari et al. 2001, Goadsby et al. 2002). Für Frovatriptan sind die in der vorgenannten Metaanalyse nicht berücksichtigten Studien Grundlage der Empfehlung (Rapoport et al. 2002, Ryan et al. 2002, Cady et al. 2004, Moon et al. 2010). Für die verschiedenen nicht oralen Applikationsformen von Sumatriptan liegen Cochrane-Analysen vor, die ebenfalls eine Wirksamkeit zeigen (Derry et al. 2012a, Derry et al. 21012b, Derry et al. 2012c, Derry et al. 2012d). Auch nasales Zolmitriptan ist in seiner Wirkung durch placebokontrollierte Studien belegt (Charlesworth et al. 2003, Dodick et al. 2005, Gawel et al. 2005).

Bei lange dauernden Migräneattacken kann nach Ende der erfolgreichen pharmakologischen Wirkung eines Migränemedikaments der Migränekopfschmerz wieder auftreten (sog. „headache recurrence" oder Wiederkehrkopfschmerz). Recurrence wird definiert als eine Verschlechterung der Kopfschmerzintensität von Kopfschmerzfreiheit oder leichtem Kopfschmerz auf mittelschwere oder schwere Kopfschmerzen in einem Zeitraum von 2–24 Stunden nach der ersten wirksamen Medikamenteneinnahme (Ferrari 1999). Dieses Problem ist bei den Triptanen häufiger als bei Ergotamintartrat oder bei ASS. So kommt es bei 15–40 % der Patienten nach oraler Gabe von Triptanen zu einer Recurrence, wobei dann eine zweite Gabe der Substanz wieder wirksam ist (Ferrari et al. 1994). Triptane mit einer längeren Halbwertszeit haben tendenziell etwas geringere Recurrence-Raten als solche mit kurzer Halbwertszeit (Geraud et al. 2003). Ist die erste Gabe eines Triptans unwirksam, ist es in der Regel sinnlos, in derselben Migräneattacke eine zweite Dosis zu applizieren, es sei denn die erste Dosis wurde erbrochen.

Eine Übersicht über die in Deutschland verfügbaren Triptane gibt ► Tab. 55.1.

Tab. 55.1 Therapie der akuten Migräneattacke mit 5-$HT_{1B/1D}$-Agonisten (Reihenfolge nach dem Jahr der Zulassung).

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Sumatriptan	50–100 mg p. o. 25 mg Supp. 10–20 mg nasal	Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl	Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Morbus Raynaud, periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA oder Schlaganfall, Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder (< 12 Jahre), schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren, gleichzeitige Behandlung mit Ergotamin, innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen eines MAO-Hemmers
	6 mg s.c.(Autoinjektor)	Lokalreaktion an der Injektionsstelle	
Zolmitriptan	2,5–5 mg p. o. als Film- oder Schmelztablette 5 mg nasal	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan
Naratriptan*	2,5 mg p. o.	etwas geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan
Rizatriptan	10 mg p. o. als Film- oder Schmelztablette	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan; Dosis 5 mg bei gleichzeitiger Einnahme von Propranolol
Almotriptan*	12,5 mg p. o.	etwas geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan
Eletriptan**	20–40 mg p. o.	wie Sumatriptan	wie Sumatriptan
Frovatriptan	2,5 mg p. o.	etwas geringer als Sumatriptan	wie Sumatriptan

** Naratriptan und Almotriptan sind auch OTC erhältlich.*

****

Bei Unwirksamkeit von 40 mg können auch 80 mg Eletriptan auf einmal gegeben werden, dann etwas stärkere Nebenwirkungen als Sumatriptan.

Vergleich der Triptane

Die kürzeste Zeit bis zum Wirkungseintritt besteht für die subkutane Gabe von Sumatriptan (10 Minuten) (Tfelt-Hansen

1993). Orales Sumatriptan, Almotriptan und Zolmitriptan wirken nach 45–60 Minuten (Ferrari et al. 2001). Rizatriptan und Eletriptan oral sind am raschesten wirksam (nach 30 Minuten). Ist eine erste Dosis von Eletriptan 40 mg nicht wirksam, können auch 2 × 40 mg gegeben werden. Naratriptan und Frovatriptan benötigen bis zu 4 Stunden bis zum Wirkungseintritt (Mathew 1999, McDavis et al. 1999). Zolmitriptan 5 mg als Nasenspray hat einen rascheren Wirkungseintritt als orales Zolmitriptan 2,5 mg (Charlesworth et al. 2003). Sumatriptan steht als Tablette mit raschem Zerfall im Magen-Darm-Trakt zur Verfügung (Dahlöf et al. 2004, Sheftell et al. 2005). Ob ein rascherer Wirkungseintritt als bei der normalen Tablette erfolgt, ist nicht bekannt.

Die Besserung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden, der wichtigste Parameter klinischer Studien für die Wirksamkeit von Migränemedikamenten, ist am höchsten bei der subkutanen Applikation von Sumatriptan (70–80 %) (The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group 1991). Sumatriptan-Nasenspray und Sumatriptan-Suppositorien sind ebenso wirksam wie Sumatriptan-Tabletten (Becker et al. 1995, Ryan et al. 1997, Tepper et al. 1998). 25 mg Sumatriptan oral sind weniger wirksam als 50 mg und 100 mg (ca. 50–60 %), weisen dafür aber auch weniger Nebenwirkungen auf. Naratriptan und Frovatriptan (je 2,5 mg) sind für die Besserung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden weniger wirksam als Sumatriptan und Rizatriptan (Tfelt-Hansen 2011), zeigen aber auch weniger Nebenwirkungen und eine etwas geringere Rate an Recurrence. Der Wirkungseintritt von Naratriptan und Frovatriptan ist im Vergleich zu den anderen Triptanen wahrscheinlich verzögert, obwohl in manchen Studien kein Unterschied zwischen Frovatriptan und anderen Triptanen nachgewiesen werden konnte (Cortelli et al. 2011). Nach 4 Stunden ist die Wirksamkeit mit der von Sumatriptan vergleichbar. Im mittleren Wirkungsbereich liegen Zolmitriptan 2,5–5 mg und Almotriptan 12,5 mg. Rizatriptan 10 mg ist etwas wirksamer als 100 mg Sumatriptan (Goldstein et al. 1998, Tfelt-Hansen et al. 1998, Tfelt-Hansen u. Ryan 2000) und als Almotriptan 12,5 mg (Ng-Mak et al. 2009). Eletriptan ist in einer Dosierung von 2 × 40 mg das effektivste orale Triptan, hat aber auch die meisten Nebenwirkungen (Diener 2005).

Die Häufigkeit der Recurrence liegt bei den verschiedenen Triptanen zwischen 15 und 40 %. Bei der menstruellen Migräne zeigte Frovatriptan eine geringere Recurrence-Rate als Rizatriptan bei gleicher Wirksamkeit nach 2 Stunden (Savi et al. 2011). Ist ein bestimmtes Triptan bei 3 konsekutiv behandelten Attacken nicht wirksam, kann dennoch ein anderes Triptan wirksam sein (Stark et al. 2000, Diener et al. 2005a, Goldstein et al. 2006b, Seeburger et al. 2010).

Vergleich der Triptane mit anderen Medikamenten zur Behandlung akuter Migräneattacken

► Empfehlungen

Triptane sind für den Endpunkt „schmerzfrei nach 2 Stunden" wirksamer als Analgetika oder NSAR.

In Vergleichsstudien zwischen Triptanen und NSAR inklusive ASS haben sich für den primären Endpunkt folgende Ergebnisse gezeigt:

- 50 mg Sumatriptan waren wirksamer als 1000 mg ASS, aber nicht als 400 mg Ibuprofen (Diener et al. 2004b).
- Die Kombination von ASS, Paracetamol und Coffein war wirksamer als Sumatriptan (Goldstein et al. 2005).
- Die Kombination von 900 mg ASS und Metoclopramid war vergleichbar mit 100 mg Sumatriptan (Tfelt-Hansen et al. 1995).
- 100 mg Diclofenac waren vergleichbar mit 100 mg Sumatriptan (The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group 1999).
- Rizatriptan 10 mg war Ibuprofen 400 mg überlegen (Misra et al. 2007).

Für die anderen Triptane liegen keine Vergleichsstudien vor. Bei ca. 60 % aller Nonresponder für NSAR sind allerdings Triptane wirksam (Diamond et al. 2004). Sumatriptan 6 mg s.c. war geringgradig besser wirksam als 1000 mg ASS i.v., hatte aber mehr Nebenwirkungen (Diener et al. 1999b).

Bei den ergotaminhaltigen Präparaten war in Vergleichsstudien Ergotamintartrat weniger wirksam als Sumatriptan (The Multinational Oral Sumatriptan Cafergot Comparative Study Group 1991), Rizatriptan (Christie et al. 2002), Eletriptan (Diener et al. 2002) und Almotriptan (Lainez et al. 2007b).

Kombinationen

► Empfehlungen

Die initiale Kombination eines Triptans mit einem lang wirkenden NSAR wirkt besser als die einzelnen Komponenten und kann das Wiederauftreten der Migräneattacke zum Teil verhindern.

Dies ist am besten untersucht für die Kombination von Sumatriptan und Naproxen (Brandes et al. 2007, Lipton et al. 2009b). Alternativ kann das NSAR auch zeitlich verzögert gegeben werden, hierzu liegen jedoch keine placebokontrollierten Studien vor. Die Kombination von Rizatriptan und Paracetamol war hingegen nicht signifikant wirksamer als Rizatriptan alleine (Freitag et al. 2008a). Die Gabe von Metoclopramid bessert nicht nur die vegetativen Begleitsymptome, sondern führt auch zu einer besseren Resorption und Wirkung von Sumatriptan (Schulman u. Dermott 2003).

Zeitpunkt der Einnahme der Triptane

► Empfehlungen

Triptane wirken besser, wenn sie früh in der Migräneattacke eingenommen werden oder wenn der Kopfschmerz noch leicht ist.

Triptane können zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Attacke wirken, das heißt, sie müssen nicht notwendigerweise unmittelbar zu Beginn der Schmerzphase eingenommen werden. Triptane wirken umso besser, je früher sie in einer Migräneattacke eingenommen werden (Burstein et al. 2004, Cady et al. 2004, Dowson et al. 2004, Freitag et al. 2008b, Goadsby et al. 2008, Cady et al. 2009, Lanteri-Minet et al. 2010). Ob Triptane eine schlechtere Wirksamkeit entfalten, wenn sie erst nach Einsetzen einer Allodynie eingenommen werden, ist nicht eindeutig geklärt (Burstein et al. 2004, Linde et al. 2006). Um der Entwicklung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch vorzubeugen, sollte eine frühe Einnahme nur empfohlen werden, wenn die Attacken nicht zu häufig sind (< 10 Kopfschmerztage pro Monat) und wenn der Patient eindeutig seinen Kopfschmerz als Migräneattacke identifizieren kann. Bei Triptanübergebrauch kann die Attackenfrequenz in ca. 20 % der Fälle initial zunehmen.

Nebenwirkungen der Triptane

Lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Myokardinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall) sind extrem selten und wurden bei der Applikation von Sumatriptan in einer Häufigkeit von 1:1.000.000 beobachtet (Welch et al. 2000). Bei fast allen betroffenen Patienten lagen entweder eindeutige Kontraindikationen vor (z.B. vorbestehende koronare Herzkrankheit) oder die Diagnose Migräne war falsch. Für die anderen Triptane gibt es keine publizierten Daten. Da der Wirkungsmechanismus der verschiedenen Triptane annähernd gleich ist, ist mit einer ähnlichen Inzidenz lebensbedrohlicher Nebenwirkungen zu rechnen (bezogen auf Nebenwirkungsmeldungen haben orale Applikationsformen ein geringeres Risiko als die subkutane Gabe). Aus Sicherheitsgründen sollten Patienten, die unter einer Migräne mit Aura leiden, ein Triptan erst nach Abklingen der Aura und mit Einsetzen der Kopfschmerzen applizieren. Darüber hinaus sind Triptane wahrscheinlich nicht wirksam, wenn sie während der Aura appliziert werden (Bates et al. 1994, Olesen et al. 2004b). Populationsbezogene Studien zeigen aber kein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse bei der Anwendung von Triptanen verglichen mit Analgetika (Hall et al. 2004, Velentgas et al. 2004). In Deutschland sind Naratriptan und Almotriptan OTC ohne Rezept erhältlich. Für beide Substanzen gibt es nur sehr wenige Meldungen über schwerwiegende Nebenwirkungen.

Theoretisch können alle Antidepressiva, die die Wiederaufnahme von Serotonin hemmen, in Kombination mit einem Triptan ein serotonerges Syndrom auslösen. Rizatriptan und Sumatriptan werden vorwiegend über das MAO-A-System metabolisiert und können so in Kombination mit MAO-Hemmern und anderen serotonergen Antidepressiva zu verstärkten Wirkspiegeln und vermehrten Nebenwirkungen führen. Almotriptan und Zolmitriptan werden neben einer starken MAO-Komponente über andere Cytochrom-gebundene Systeme metabolisiert, sodass bei Polypharmazie hier weniger Komplikationen zu erwarten sind. Eletriptan, Naratriptan und Frovatriptan werden hingegen nicht in nennenswerter Weise über das MAO-System metabolisiert, sodass sie bei starker serotonerger Begleitmedikation bevorzugt werden sollten. Grundsätzlich sollte sich die Auswahl eines einzelnen Triptans auch nach der Begleitmedikation und nach der Metabolisierung richten. Serotonerge Syndrome sind jedoch nur in wenigen Einzelfällen beschrieben worden (Gardner u. Lynd 1998, Sclar et al. 2007, Gillmann 2010).

Mutterkornalkaloide (► Tab. 55.2)

Tab. 55.2 Ergotamine zur Behandlung der akuten Migräneattacke.

Substanz	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Ergotamintartrat (z. B. Ergo Kranit akut)	2 mg p. o.	Erbrechen, Übelkeit, Kältegefühl, Muskelkrämpfe, Dauerkopfschmerz, Ergotismus	Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder unter 12 Jahren, Patienten mit multiplen vaskulären Risikofaktoren, schlecht eingestellte Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Morbus Raynaud, periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA oder Schlaganfall, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren

► Empfehlungen

Ergotamin ist bei Migräne wirksam. Allerdings ist die Wirksamkeit in prospektiven Studien schlecht belegt. Triptane sind Mutterkornalkaloiden bezüglich der Wirksamkeit überlegen.

Vor der Einführung der Triptane waren Ergotamine zur Behandlung der Migräne weit verbreitet. Im Vergleich zu Triptanen führen sie etwa doppelt so häufig zum Wiederkehrkopfschmerz und sind Triptanen in der Akuttherapie

unterlegen (Diener et al. 2002). Problematisch ist bei Ergotaminen und Ergotaminderivaten die unzureichende und stark wechselnde Bioverfügbarkeit (bei oralen Ergotaminen < 1 %). Ergotamintartrat wird in der klinischen Praxis aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils kaum mehr verwendet. Demgegenüber zeichnet sich Dihydroergotamin durch seine bessere Verträglichkeit aus.

Intravenös ist Dihydroergotamin sicher und effektiv in der Behandlung starker Migräneattacken. Intravenöses Dihydroergotamin kann zur Therapie der therapierefraktären Migräne eingesetzt werden, Übelkeit stellt hierbei die häufigste Nebenwirkung dar (Nagy et al. 2011). Im Tierversuch konnte Dihydroergotamin die neurovaskuläre Entzündung in den trigeminalen Nervenendigungen blockieren. Die intranasale Gabe von Dihydroergotamin zeigte eine Bioverfügbarkeit von 40 %, wobei diese Rate wahrscheinlich durch die oropharyngeale Resorption bedingt sein dürfte. Oral inhaliertes Dihydroergotamin (MAP0004) als neue Möglichkeit der Administration durch Verwendung eines speziellen Inhalators erlaubt eine verbesserte pulmonale systemische Absorption. In einer randomisierten Doppelblind-Phase-III-Studie zeigten sich in allen primären Endpunkten, ebenso wie in der prolongierten Schmerzfreiheit, bis 48 Stunden signifikante Werte (Aurora et al. 2011). Dihydroergotamin zur i. v. Injektion, als Nasenspray und MAP0004 sind in Deutschland nicht im Handel bzw. nicht zugelassen.

Antiemetika (► Tab. 55.3)

Tab. 55.3 Antiemetika in der Therapie der akuten Migräneattacke.

Substanz	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoclopramid	10–20 mg p. o. 20 mg rektal 10 mg i.m, i. v., s. c.	frühes dyskinetisches Syndrom, Unruhezustände	Kinder unter 14 Jahren, Hyperkinesen, Epilepsie, Schwangerschaft, Prolaktinom
Domperidon	20–30 mg p. o.	seltener als bei Metoclopramid	Kinder unter 10 Jahren, sonst siehe Metoclopramid, aber geringer ausgeprägt und seltener

► Empfehlungen

Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon wirken bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Migräneattacke. Metoclopramid hat eine geringe eigenständige Wirkung auf die Kopfschmerzen bei einer Migräneattacke.

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den charakteristischen Begleitsymptomen der Migräne. Pharmakokinetische Untersuchungen zeigen, dass während Migräneattacken die Resorption von Analgetika wie Paracetamol (Tokola 1988) oder Acetylsalicylsäure (Volans 1975) verzögert ist. Als Ursache wird eine gestörte Magenperistaltik in der Migräneattacke angenommen (Aurora et al. 2006). Daraus leitet sich die Rationale für die Kombination von Analgetika bzw. Triptanen mit prokinetisch wirksamen Antiemetika ab: eine Wirkverstärkung über eine beschleunigte und möglicherweise auch verbesserte Resorption. Tatsächlich wurde diese Hypothese nur in wenigen, überwiegend kleinen Studien untersucht mit insgesamt ernüchternden Ergebnissen. Zumindest konnte jedoch für die Kombination von Acetylsalicylsäure und Metoclopramid eine bessere Wirkung auf die Migränebegleitphänomene Übelkeit und Erbrechen nachgewiesen werden. Bei i. v. Gabe scheint Metoclopramid darüber hinaus eine gewisse eigenständige analgetische Wirkung bei Migräne zu besitzen; Domperidon, in der Prodromalphase der Migräne eingenommen, verringerte in 2 Studien das Auftreten einer nachfolgenden Kopfschmerzphase der Migräne (Waelkens 1982, Waelkens 1984).

In einer randomisierten, offenen Studie war eine Kombination von 900 mg Acetylsalicylsäure mit Metoclopramid 10 mg oral (n = 7) wirksamer als Acetylsalicylsäure allein (n = 8) (Ross-Lee et al. 1982). 50 mg Sumatriptan plus Metoclopramid 10 mg oral waren in einer doppelblinden Cross-over-Studie (n = 16) wirksamer als Sumatriptan 50 mg allein (Schulman u. Dermott 2003). In einer umfangreicheren Untersuchung (n = 118 im Cross-over-Design) war eine lösliche Fixkombination aus 650 mg Acetylsalicylsäure und Metoclopramid 10 mg zwar Placebo, aber nicht Acetylsalicylsäure als Monotherapie hinsichtlich der Reduktion von Schmerzen überlegen (Tfelt-Hansen u. Olesen 1984). Ein ähnliches Ergebnis fand sich auch für Domperidon. In einer placebokontrollierten Studie im Cross-over Design (n = 46) war die Kombination von Paracetamol mit Domperidon hinsichtlich der Schmerzreduktion Paracetamol als Monotherapie nicht überlegen (MacGregor et al. 1993). Entsprechend kommt ein Cochrane Review aus dem Jahre 2010 zu dem Schluss, dass die Kombination mit 10 mg Metoclopramid oral zwar die Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Migränebegleitphänomene Übelkeit und Erbrechen substanziell verbessert, die zusätzliche Gabe von Metoclopramid jedoch keinen Unterschied macht, was den Schmerz betrifft (Kirthi et al. 2010).

Zur antimigränösen Wirksamkeit von Metoclopramid 10–20 mg i.v. wurden zahlreiche Fallserien oder Vergleichsstudien mit anderen Substanzen ohne Placebokontrolle durchgeführt, die durchweg zu positiven Ergebnissen kamen (Cameron et al. 1995, Friedman et al. 2005, Griffith et al. 2008, Friedman et al. 2011, Salazar et al. 2011). Placebokontrollierte Studien kamen jedoch zu durchaus widersprüchlichen Resultaten. In einer Studie (n = 50)

war Metoclopramid 10 mg i. v. Placebo überlegen (Tek et al. 1990), in einer anderen Studie (n = 40) sowohl Placebo als auch Ibuprofen 600 mg oral (Ellis et al. 1993). Hingegen war Metoclopramid 10 mg i. v. in einer Vergleichsstudie (n = 70) gegen Prochlorperazin und Placebo letzterem ebenso wenig überlegen (Coppola et al. 1995) wie in einer Vergleichsstudie (n = 113) gegen Magnesiumsulfat und Placebo (Cete et al. 2005). Auch Metoclopramid 10 mg i. m. war in einem Vergleich gegen Prochlorperazin und Placebo (n = 86) nicht besser wirksam als Placebo (Jones et al. 1996). Dennoch kommt eine Metaanalyse aus dem Jahr 2004 insgesamt zu dem Schluss, dass Metoclopramid i. v. eine Therapieoption für die akute Migräneattacke in der Notfallsituation darstellt (Colman et al. 2004).

Einsatz von Domperidon in der Prodromalphase der Migräne

In einer kleinen doppelblinden, placebokontrollierten Studie im Cross-over-Design (n = 19) konnte gezeigt werden, dass durch die Einnahme von Domperidon 30 mg oral in der Prodromalphase einer Migräne das Auftreten von Migränekopfschmerzen im Vergleich zu Placebo deutlich verringert werden konnte (Waelkens 1982). Der gleiche Autor konnte diesen Effekt in einer späteren doppelblinden Cross-over-Studie ohne Placebokontrolle (n = 19) für Domperidon in den Dosierungen 20, 30 bzw. 40 mg oral reproduzieren (Waelkens 1984).

Analgetika

► Empfehlungen

Analgetika und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) sind bei der Behandlung von akuten Migräneattacken wirksam. Am besten belegt ist die Wirkung für Acetylsalicylsäure und Ibuprofen. Kombinationspräparate mit Zusatz von Coffein sind etwas wirksamer als Monosubstanzen. Opioide sollen in der Therapie akuter Migräneattacken nicht verwendet werden.

Etwa 80 % aller Patienten behandeln Kopfschmerzen mit (überwiegend verschreibungsfreien) Analgetika (Radtke u. Neuhauser 2009). ► Tab. 55.4 gibt einen Überblick über die aktuell empfohlenen Analgetika, NSAR und Coxibe zur Behandlung der akuten Migräneattacke. Bezüglich der Selbstmedikation von Analgetika bei Migräneattacken wird auf die Leitlinie und Metaanalyse von Haag et al. verwiesen (Haag et al. 2011).

Tab. 55.4 Analgetika, NSAR und COX-2-Inhibitoren mit nachgewiesener Wirksamkeit zur Akutbehandlung von Migräneattacken mit und ohne Aura.

Wirkstoff oder Wirkstoffkombination	Wirksamkeitsbeurteilung	Kommentar
Einzeldosis von 2 Tabletten der fixen Kombination: Acetylsalicylsäure (250–265 mg) + Paracetamol (200–265 mg) + Coffein (50–65 mg)	Mittel der 1. Wahl	überlegene Wirksamkeit der fixen Kombination versus: • ASS (1000 mg) • ASS + Paracetamol (je 1000 mg) • Ibuprofen (400 mg) • Paracetamol (1000 mg) • Sumatriptan (50 mg)
Acetylsalicylsäure p. o. Einzeldosis: 900–1000 mg	Mittel der 1. Wahl	ASS mit und ohne Metoclopramid für 500 mg ASS keine belastbare Evidenz der Wirksamkeit
Acetylsalicylsäure i. v. Einzeldosis: 1000 mg	Mittel der 1. Wahl	
Ibuprofen p. o. Einzeldosis: 200 mg, 400 mg und 600 mg	Mittel der 1. Wahl	200 mg schwächer wirksam als 400 mg flache Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen 400 und 600 mg für 800 mg Ibuprofen keine belastbare Evidenz der Wirksamkeit
Phenazon Einzeldosis: 1000 mg	Mittel der 1. Wahl	
Naproxen p. o. Einzeldosis: 200–250 mg Einzeldosis: 500 mg, 825 mg	nur in Einzelfällen Mittel der 1. Wahl	für Naproxen 200–250 mg keine RCTs Vergleich vs. Placebo nur in 3 kleineren, älteren RCTs
Diclofenac-Natrium p. o. Einzeldosis: 50 mg, 100 mg	Mittel der 2. Wahl	widersprüchliche Ergebnisse zur Wirksamkeit für 100 mg Diclofenac-Natrium
Diclofenac-Kalium p. o. Einzeldosis: 12,5 mg, 25 mg Einzeldosis: 50 mg und 100 mg	nur in Einzelfällen Mittel der 1. Wahl	keine RCT für 12,5 u. 25 mg sehr flache Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen 50 und 100 mg Diclofenac-Kalium
Diclofenac-Natrium i. m. Einzeldosis: 75 mg	nur in Einzelfällen	nur offene bzw. verblindete Studie ohne Placebokontrolle
Metamizol p. o. Einzeldosis: 1000 mg	Mittel der 2. Wahl	RCT ohne Placebokontrolle
Metamizol i. v. Einzeldosis: 1000 mg	Mittel der 2. Wahl	Evidenz zur Wirksamkeit nur für i. v. Formulierung von Metamizol
Paracetamol p. o. Einzeldosis: 1000 mg	Mittel der 2. Wahl	für 500 mg Paracetamol keine belastbare Evidenz der Wirksamkeit
Paracetamol i. v. Einzeldosis: 1000 mg	nur in Einzelfällen	in einer kleineren RCT keine überlegene Wirksamkeit vs. Placebo
Ketoprofen p. o. Einzeldosis: 50–200 mg	nur in Einzelfällen	keine RCT für Ketoprofen p. o.
Ketoprofen i. m. Einzeldosis: 100 mg	nur in Einzelfällen	RCT ohne Placebokontrolle
Dexketoprofen p. o. Einzeldosis: 25 mg	nur in Einzelfällen	offene, unkontrollierte Studie
Celecoxib p. o. Einzeldosis: 400 mg	nur in Einzelfällen	RCT ohne Placebokontrolle

In einem Cochrane Review wurden insgesamt 13 randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCTs) mit 900–1000 mg Acetylsalicylsäure (ASS) als Monotherapie oder in Kombination mit 10 mg Metoclopramid einbezogen (Kirthi et al. 2010). Die Autoren bewerten 1000 mg ASS als wirksame Behandlung für akute Migräneattacken, ähnlich der Wirkung von 50 oder 100 mg Sumatriptan. Für die Einzeldosis von 500 mg ASS liegt keine belastbare wissenschaftliche Evidenz für eine Wirksamkeit in der Behandlung der Migräne vor. Die Wirksamkeit der i.v. Formulierung von 1000 mg Lysin-Acetylsalicylat (Diener et al. 1999b) bzw. von 900 mg in Kombination mit 10 mg Metoclopramid (Chabriat et al. 1994) zur Behandlung schwerer Migräneattacken wurde in placebokontrollierten RCTs nachgewiesen.

In einem weiteren Cochrane Review wurden insgesamt 10 RCTs mit 1000 mg Paracetamol als Monotherapie oder in Kombination mit 10 mg Metoclopramid bewertet (Derry et al. 2010). Die Autoren bewerten 1000 mg Paracetamol als wirksame Behandlung für akute Migräneattacken, ähnlich der von 100 mg Sumatriptan. Für die Einzeldosis von 500 mg Paracetamol liegt keine belastbare wissenschaftliche Evidenz für eine Wirksamkeit in der Behandlung der Migräne vor. In einer kleineren RCT war 1000 mg Paracetamol i.v. einer Placebobehandlung nicht überlegen (Leinisch et al. 2005).

Zu den in RCTs bei der Migräne am besten untersuchten Medikamenten gehört die fixe Kombination aus 250 mg ASS, 200–250 mg Paracetamol und 50–65 mg Coffein (Diener et al. 2005b, Goldstein et al. 2005, Goldstein et al. 2006a, Lipton et al. 1998). Nachgewiesen sind ihre Wirksamkeit bei der Kopfschmerzlinderung und Verbesserung der Begleitsymptomatik (wie Lärm- und Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und Erbrechen) sowie ihre überlegene Wirksamkeit gegenüber 400 mg Ibuprofen (Goldstein et al. 2006a) und gegenüber 50 mg Sumatriptan (Goldstein et al. 2005). In einer umfangreichen Vergleichsstudie mit überwiegend Migränepatienten zeigte sich die fixe Kombination zudem 1000 mg ASS, 1000 mg Paracetamol, einer Kombination aus 500 mg ASS und 400 mg Paracetamol sowie einer Monotherapie mit 100 mg Coffein überlegen (Diener et al. 2005b). Zwei Post-hoc-Analysen berichten von der Wirksamkeit der fixen Dreierkombination bei Patienten mit schweren Migräneattacken (Diener et al. 2011, Goldstein et al. 1999), eine auch bei Patientinnen mit menstruationsbedingter Migräne (Silberstein et al. 1999).

In ein weiteres Cochrane Review wurden insgesamt 9 RCTs mit 200 und 400 mg Ibuprofen als Monotherapie einbezogen (Rabbie et al. 2010). Die Autoren bewerten Ibuprofen als wirksam bei der Hälfte der Betroffenen, eine komplette Schmerzfreiheit sei allerdings nur bei einer Minderheit zu erreichen. Mit 400 mg Ibuprofen sei dabei eine bessere Schmerzlinderung zu erreichen als mit der 200 mg Dosierung (Rabbie et al. 2010). Auch bei Ibuprofen ist in der Migränetherapie eine sehr flache Dosis-Wirkungs-Kurve zu beobachten. In einer umfangreichen RCT war kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosierungen von 200 mg, 400 mg und 600 mg Ibuprofen im primären Endpunkt Schmerzreduktion 2 Stunden nach Einnahme der Prüfmedikation festzustellen (Kellstein et al. 2000). Für die Dosierungen von 800 mg und 1200 mg Ibuprofen liegen lediglich ältere Studien vor (Havanka-Kanniainen 1989, Kloster et al. 1992), die den heutigen Anforderungen an eine RCT nicht mehr genügen. Für Ibuprofen-Lysinat, ein auch in der Selbstmedikation häufiger verwendeter Wirkstoff, liegt überraschenderweise keine Kopfschmerz- oder Migränestudie vor.

Auch für Ketoprofen ist die Datenlage sehr begrenzt. Für die peroralen Formulierungen von 50 mg, 100 mg und 200 mg liegt keine RCT vor. Für die i. m. Formulierung von 100 mg liegt nur eine ältere, sehr kleine Studie ohne Placebokontrolle vor (Karabetsos et al. 1997), für 25 mg Dexketoprofen p. o. nur eine offene, unkontrollierte Studie (Allais et al. 2000). Eine neuere RCT zeigt, dass eine im deutschsprachigen Raum nicht erhältliche „Dual-Release“-Formulierung mit 75 bzw. 150 mg Ketoprofen in der Akuttherapie der Migräne wirksam ist (Dib et al. 2002).

Für Metamizol (p.o.) 1000 mg liegt nur eine RCT ohne Placebokontrolle vor (Tulunay et al. 2004). Die i. v. Formulierung von 1000 mg Metamizol bewertet ein Cochrane Review auf Basis weniger klinischer Studien als wirksam bei Migräne und episodischem Kopfschmerz vom Spannungstyp (Ramacciotti et al. 2007).

Die Datenlage zu den aktuell im deutschsprachigen Raum verfügbaren selektiven COX-2-Hemmern Celecoxib, Etoricoxib und Parecoxib ist schlecht. Zur Therapie der akuten Migräneattacken mit diesen Coxiben wurden keine RCTs durchgeführt. Lediglich zu dem nicht verfügbaren Valdecoxib sowie dem wegen kardiovaskulärer Risiken vom Markt genommenen Rofecoxib gab es Studien (Misra et al. 2004, Silberstein et al. 2004a, Kudrow et al. 2005, Saper et al. 2006).

Zu Diclofenac-Natrium liegen für die Dosierung 100 mg widersprüchliche Ergebnisse vor, wobei eine ältere Studie Diclofenac-Natrium in Dosierungen von 50 und 100 mg als wirksam einstufte (Massiou et al. 1991). In einer neueren RCT waren 100 mg Diclofenac-Natrium nur in der Kombination mit 100 mg Coffein wirksam, nicht aber als Monotherapie (Peroutka et al. 2004). Für 75 mg Diclofenac-Natrium als i. m. Formulierung liegen lediglich eine offene (Engindeniz et al. 2005) und eine verblindete, aber nicht placebokontrollierte Studie vor (Del Bene et al. 1987). Zu Diclofenac-Kalium wurden für die Dosierungen 12,5 und 25 mg keine RCTs zur Migränebehandlung durchgeführt. In 2 RCTs erwies sich Diclofenac-Kalium in Dosierungen von 50 und 100 mg als wirksam (Dahlöf et al. 1993, The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group 1999), allerdings waren die 100 mg nur geringfügig wirksamer als die 50-mg-Dosierung, was für eine sehr flache Dosis-Wirkungs-Kurve in der Migränebehandlung spricht.

Für die verschreibungsfreien Dosierungen von 200–250 mg Naproxen liegen keine RCTs vor, sodass ein Wirkungsnachweis hierfür fehlt. Ein neuer, den Cochrane Reviews methodisch ähnlicher systematischer Review

bewertet Naproxen (p. o.) in den Dosierungen von 500 mg und 825 mg als wirksam zur Behandlung akuter Migräneattacken (Suthisisang et al. 2010). Zum Vergleich gegenüber einer Placebobehandlung liegen allerdings nur 3 kleinere, ältere RCT vor (Johnson et al. 1985, Nestvold et al. 1985, Sargent et al. 1988), die den heutigen Anforderungen an eine RCT nicht mehr genügen.

In einer neueren RCT erwiesen sich 1000 mg Phenazon zur Behandlung einer akuten Migräneattacke als wirksam (Göbel et al. 2004).

Für folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen liegen keine RCTs zur Akuttherapie der Migräne vor: ASS + Vitamin C, ASS + Coffein, Aceclofenac, Acemetacin, Etoricoxib, Ibuprofen-Lysin, Indometacin, Meloxicam, Paracetamol + Coffein, Parecoxib, Piroxicam, Propyphenazon und Tiaprofensäure.

Andere Substanzen

Tramadol hat in der Kombination mit Paracetamol (Silberstein et al. 2005a) eine Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken gezeigt. Opioide und Tranquilizer sollten dennoch nicht zur Behandlung der Migräneattacke eingesetzt werden. Opioide haben eine begrenzte Wirksamkeit, führen häufig zu Erbrechen, haben ein hohes Suchtpotenzial und führen relativ rasch zu einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch.

Behandlung von Migräneattacken bei Kindern

► Empfehlungen

Migräneattacken bei Kindern werden mit Ibuprofen 10 mg/kg KG, Acetylsalicylsäure (500 mg) oder Paracetamol 15 mg/kg KG (2. Wahl) behandelt. Bei Paracetamol ist die Beachtung der kritischen kumulativen Dosierungen von besonderer Bedeutung. Bei Kindern wurde nach Behandlung der Migräne mit ASS bisher kein Reye-Syndrom beobachtet, dennoch wird der Einsatz von ASS bis zum 12. Lebensjahr nicht empfohlen. Wenn Antiemetika notwendig sind, sollte Domperidon und nicht Metoclopramid Verwendung finden.

Zur Behandlung der Migräne bei Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr kommt Sumatriptan als Nasenspray in Betracht. Kinder unter 12 Jahren scheinen schlechter als Heranwachsende von einer Therapie mit Triptanen zu profitieren. Die kritische Grenze der Wirksamkeit liegt individuell unterschiedlich zwischen dem 10. und 13. Lebensjahr.

Für die Behandlung der Migräne bei Kindern liegen eigenständige Leitlinien vor (Evers et al. 2008). Wenn Analgetika bei Kindern nicht wirksam sind, können auch Triptane eingesetzt werden. Kinder unter 12 Jahren scheinen allerdings schlechter als Heranwachsende von einer Therapie mit Triptanen zu profitieren. Orale Triptane, insbesondere Sumatriptan 50–100 mg, Rizatriptan 5 mg und Eletriptan 40 mg waren bei Kindern und Jugendlichen in früheren Studien nicht besser wirksam als Placebo (Hämäläinen et al. 1997, Evers 2007, Winner et al. 2007). Studien im Kindesalter leiden allerdings alle unter hohen Placebo-Ansprechraten (bis zu 50 %).

Studien mit Sumatriptan 5, 10 und 20 mg Nasenspray bei Jugendlichen ergaben eine statistische Überlegenheit gegenüber Placebo (Überall u. Wenzel 1999, Winner et al. 1999, Ahonen et al. 2004). In weiteren doppelblinden, placebokontrollierten Studien zeigte sich eine Wirksamkeit der Schmelztablette Zolmitriptan 2,5 mg bei Kindern und Jugendlichen (Evers et al. 2006), von Zolmitriptan-Nasenspray (5 mg) bei Jugendlichen (Lewis et al. 2007), von Almotriptan 12,5 mg bei Jugendlichen (Linder et al. 2008) und von Rizatriptan in einer Dosis zwischen 5 und 10 mg (Ahonen et al. 2006). Keinen Unterschied zu Placebo zeigte Eletriptan 40 mg bei Jugendlichen (Winner et al. 2007). In Deutschland ist derzeit ausschließlich Sumatriptan-Nasenspray in der Dosis von 10 mg zur Behandlung von Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Ergotamintartrat und orale Triptane sind für das Kindesalter nicht zugelassen.

Behandlung von Migräneattacken als Notfall

► Empfehlungen

Zur Behandlung für Migräneattacken als Notfall besteht die beste Evidenz für die intravenöse Gabe von Acetylsalicylsäure und die subkutane Gabe von Sumatriptan.

Patienten, die einen Arzt zur Behandlung ihrer Migräneattacken rufen oder eine Notfallambulanz aufsuchen, haben zuvor meist orale Medikamente ohne Erfolg eingesetzt. Ärzte präferieren zudem eine schnell wirksame Applikationsform. Daher liegen für die Notfallbehandlung in erster Linie Studien zu parenteral applizierten Substanzen vor. Eingesetzt werden können: ASS, Metoclopramid (sowie andere Dopaminantagonisten), Metamizol, Triptane und Steroide, wobei im Folgenden nur in Deutschland erhältliche Präparate berücksichtigt werden.

Behandlungsform der ersten Wahl ist die intravenöse Gabe von 1000 mg ASS mit oder ohne Metoclopramid (Diener et al. 1999b). In einer Dosis von 10–40 mg wurde für i. v. verabreichtes Metoclopramid eine eigenständige analgetische Wirkung nachgewiesen (Colman et al. 2004, Friedman et al. 2005). Bestehen keine Kontraindikationen, kann auch

Sumatriptan 6 mg subkutan gegeben werden. Sumatripan s.c. ist im Vergleich zu ASS i.v. etwas effektiver, führt jedoch zu signifikant mehr Nebenwirkungen. Hinsichtlich dem Auftreten von Wiederkehrkopfschmerzen unterscheiden sich die beiden Substanzen nicht (Diener et al. 1999b). Die intravenöse Gabe von 1000 mg Metamizol ist signifikant besser wirksam als Placebo, kann aber zu Blutdruckabfall und allergischen Reaktionen führen (Bigal et al. 2001, Bigal et al. 2002).

Die intravenöse Gabe von 1000 mg Paracetamol war in einer placebokontrollierten Studie bei akuten Migräneattacken nicht wirksam (Leinisch et al. 2005). Es gibt Hinweise, dass die intravenöse Gabe von Valproinsäure in einer Dosis von 300 mg oder 800 mg auch in der Behandlung akuter Migräneattacken wirksam ist (Lenaerts et al. 1996, Leniger et al. 2005). Valproinsäure ist zur Behandlung von Migräneattacken nicht zugelassen. Opioide können nicht zur Therapie der akuten Migräneattacke empfohlen werden. Sie sind anderen Akuttherapeutika nicht überlegen, haben ein höheres Nebenwirkungspotential und führen sehr häufig zu Recurrence (Elenbaas et al. 1991, Hoffert et al. 1995, Nicolodi u. Sicuteri 1996, Krusz et al. 2000, Drummond-Lewis u. Scher 2002, Engindeniz et al. 2005, Griffith et al. 2008).

Die Therapie eines Status migraenosus erfolgt nach Expertenkonsens durch die einmalige Gabe von 50–100 mg Prednison oder 10 mg Dexamethason. Die Studienlage dazu ist allerdings widersprüchlich. In placebokontrollierten Studien konnte bislang keine konsistente Evidenz für die Wirksamkeit von Steroiden bei akuten Attacken (Friedman et al. 2007) oder in der Verhinderung der Recurrence nachgewiesen werden (Baden u. Hunter 2006, Donaldson et al. 2008, Rowe et al. 2008, Fiesseler et al. 2011).

Behandlung von Migräneattacken in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft können Migräneattacken mit Paracetamol oder zwischen dem 2. und 3. Trimenon mit Acetylsalicylsäure behandelt werden. Hinweise auf ein erhöhtes kindliches Asthmarisiko und das vermehrte Auftreten eines Hodenhochstands nach Einnahme von Paracetamol rechtfertigen aufgrund der Qualität der vorliegenden Daten nicht, die Verordnung von Paracetamol in der Schwangerschaft grundsätzlich abzulehnen. Triptane sind für die Schwangerschaft nicht zugelassen. Bislang gibt es allerdings keine klinischen Hinweise, dass Triptane zu Fehlbildungen oder anderen Komplikationen in der Schwangerschaft führen (Shuhaiber et al. 1998, Fox et al. 2002, Cunnington et al. 2009, Nezvalova-Henriksen et al. 2010). Für Sumatriptan liegt ein großes Schwangerschaftsregister vor, das keine erhöhe Komplikationsrate im ersten Trimenon berichtet (O'Quinn et al. 1999, Loder 2003), ähnliche Ergebnisse zeigen auch die kleineren Register für Naratriptan und Rizatriptan (Fiore et al. 2005, Evans u. Lorber 2008).

Nicht medikamentöse Verfahren zur Akuttherapie der Migräneattacke

Akupunktur

Es besteht eine geringe Evidenz, dass die traditionelle chinesische Akupunktur in der Behandlung der akuten Migräneattacke wirksam ist (Melchart et al. 1999). Zwei randomisierte Studien untersuchten den Effekt von Akupunktur auf den akuten Kopfschmerz bei einer Migräneattacke. Eine Studie in 2 deutschen Zentren für chinesische Medizin verglich die Wirksamkeit von Akupunktur mit Sumatriptan (6 mg s.c.) bzw. Placebo in der akuten Attacke. Akupunktur und Sumatriptan waren dabei etwa gleichwertig in der Prävention der Entwicklung zu einer ausgeprägten Attacke und Placebo signifikant überlegen. Sumatriptan war überlegen in der Behandlung einer schon schweren Migräneattacke (Melchart et al. 2003).

Migräneprophylaxe

Indikation zur medikamentösen Migräneprophylaxe

Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich bei besonderem Leidensdruck und Einschränkung der Lebensqualität. Zusätzliche Kriterien (nicht evidenzbasiert) sind:

- 3 und mehr Migräneattacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen
- Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten
- Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den oben gegebenen Empfehlungen zur Akuttherapie (inkl. Triptanen) nicht ansprechen
- Patienten, bei denen Kontraindikationen für die Einnahme von Triptanen bestehen und/oder
- wenn Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht toleriert werden
- bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als 10 Tagen im Monat
- bei komplizierten Migräneattacken mit beeinträchtigenden (z.B. hemiplegischen) und/oder lang anhaltenden Auren
- Zustand nach migränösem Infarkt bei Ausschluss anderer Infarktursachen

Sinn der medikamentösen Prophylaxe ist eine Reduzierung von Häufigkeit, Schwere und Dauer der Migräneattacken und die Prophylaxe des Kopfschmerzes bei Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln. Von einer Wirksamkeit einer Migräneprophylaxe spricht man bei einer Reduktion der Anfallshäufigkeit von mindestens 50 %. Zunächst soll

der Patient über 3 Monate einen Kopfschmerzkalender führen, um die Anfallsfrequenz und den Erfolg oder Misserfolg der jeweiligen Attackenmedikation zu dokumentieren.

Substanzen zur Migräneprophylaxe

Mittel der ersten Wahl

► Empfehlungen

Mittel der ersten Wahl sind die Betablocker Propranolol und Metoprolol, der Kalziumantagonist Flunarizin sowie die Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramat (► Tab. 55.5). Medikamente zur Migräneprophylaxe sollten einschleichend dosiert werden. Die Wirksamkeit, definiert als eine Reduktion der Migränetage um 30–50 %, kann ca. 2 Monate nach Erreichen der tolerierten Höchstdosis evaluiert werden. Botulinum-Toxin und Topiramat sind in der Prophylaxe der chronischen Migräne wirksam. Es gibt keine Evidenz, dass eine medikamentöse Kombinationstherapie einer Monotherapie überlegen ist.

Tab. 55.5 Substanzen zur Migräneprophylaxe mit guter Evidenzlage.

Substanz	Dosis	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen**
Metoprolol	50–200 mg	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Magen-Darm-Beschwerden, Impotenz	A: AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression
Propranolol	40–240 mg		
Bisoprolol	5–10 mg		
Flunarizin	5–10 mg	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesien, Tremor, Parkinsonoid	A: fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression R: Morbus Parkinson in der Familie
Topiramat	25–100 mg	H: Müdigkeit, kognitive Störungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacksveränderungen, Psychosen S: Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom
Valproinsäure	500–600 mg	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekte), Alkoholmissbrauch, polyzystische Ovarien
OnabotulinumtoxinA bei chronischer Migräne	155 Einheiten	Muskelschwäche	Myasthenie

** Nebenwirkungen gegliedert in: H = häufig, G = gelegentlich, S = selten*

*** Kontraindikationen gegliedert in: A = absolut, R = relativ*

Allen Substanzen ist gemeinsam, dass sie in der Migräneprophylaxe häufig bereits in niedrigeren Dosierungen wirksam sind als in ihrer Originalindikation. Soweit bisher untersucht, ist den Substanzen gemeinsam, dass sie die Empfindlichkeit von Zellen des Kortex, eine „cortical spreading depression" auszubilden, reduzieren (Ayata et al. 2006).

Betablocker

Betablocker sind wirkungsvolle Substanzen zur Prophylaxe der Migräne. Die meisten Daten liegen zu Propranolol und Metoprolol mit jeweils mehr als 50 Studien vor. Auch Metaanalysen und Reviews bestätigen deren prophylaktische Wirkung (Holroyd et al. 1991, Silberstein u. Goadsby 2002, Linde u. Rossnagel 2004). In einer Dosierung von 160 mg wurde von Holroyd et al. für Propanolol eine durchschnittliche Reduktion der Migräneaktivität von ca. 44 % errechnet (Holroyd et al. 1991). In einer Cochrane-Analyse wurde in den placebokontrollierten Studien das relative Risiko, auf die Behandlung mit Propanolol anzusprechen, mit 1,94 (95 %-Konfidenz-Intervall 1,61–2,35) angegeben (Linde u. Rossnagel 2004). Tendenziell nehmen die Ansprechraten dosisabhängig zu, wobei Dosierungen zwischen 60 und 320 mg/d untersucht wurden. Allerdings war das Kriterium „Ansprechen auf die Behandlung" in den Studien nicht einheitlich definiert, was die teilweise heterogenen Ergebnisse erklärt. Im Vergleich zu anderen Migräne-

prophylaktischen Substanzen (andere Betablocker, Kalziumantagonisten, Amitriptylin) wurde kein signifikanter Unterschied der Wirkstärke ermittelt. Allerdings könnte dieses Ergebnis auch methodisch bedingt sein (kleine Fallzahlen).

Zu Metoprolol liegen keine Metaanalysen vor. Die Überlegenheit gegenüber Placebo ist für die 200-mg/d-Dosis in verschiedenen Studien belegt (Andersson et al. 1983, Kangasniemi et al. 1987, Steiner et al. 1988). Die Wirkstärke von Metoprolol ist mit der von Propranolol vergleichbar (Linde u. Rossnagel 2004). Im Vergleich mit Flunarizin unterscheidet sich die Wirkstärke ebenfalls nicht, allerdings kommt es unter der Einnahme von Flunarizin häufiger zu Nebenwirkungen (Depression, Gewichtszunahme) (Sorensen et al. 1991).

Die Evidenz für die prophylaktische Wirkung anderer Betablocker ist weniger gut gesichert. Bisoprolol war in einer Studie Placebo signifikant überlegen und in einer weiteren Studie gleich gut wirksam wie Metoprolol, und ist daher Mittel der zweiten Wahl (Wörz et al. 1992, van de Ven et al. 1997). Auch für Timolol (Briggs u. Millac 1979, Stellar et al. 1984, Tfelt-Hansen u. Olesen 1984) und Atenolol (Stensrud u. Sjaastad 1980, Forssman et al. 1983, Johannsson et al. 1987) liegen positive Studien vor, die allerdings älter und von geringerer Qualität sind, sodass diese Betablocker als Ausweichpräparate in Betracht kommen.

Acebutol (Nanda et al. 1978), Alprenolol (Ekbom 1975), Oxprenolol (Ekbom u. Zetterman 1977) und Pindolol (Sjastaad u. Stenrud 1972) sind in der Prophylaxe der Migräne nicht wirksam.

Flunarizin und Kalziumkanal-Blocker

Flunarizin ist der einzige Kalziumkanal-Blocker, der eine signifikante Wirkung in der Migräneprophylaxe zeigen konnte (Louis 1981, Manzoni et al. 1985, Baker 1987, Bono et al. 1985, Centonze et al. 1985, Soerensen et al. 1986, Diamond u. Freitag 1993, Gawel et al. 1993, Diener 1999a, Pfaffenrath et al. 1990). Flunarizin ist ein Kalziumantagonist aus der Klasse der „calcium overload blocker" (Diener 2000). Andere „reine" Kalziumkanal-Blocker wie Nifedipin (McArthur et al. 1989), Nimodipin (Migraine Nimodipine European Study Group [MINES] 1989) und Verapamil sind in der Migräneprophylaxe nicht wirksam.

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg zur Nacht. Allerdings sind 5 mg zumindest bei Frauen genauso wirksam (Diener 1999a). Flunarizin ist auch bei Kindern ausreichend untersucht (Lewis et al. 2004). Bei Kindern beträgt die Dosis 5 mg am Tag oder jeden 2. Tag.

Antikonvulsiva

► Empfehlungen

Topiramat und Valproinsäure sind in der Prophylaxe der Migräne wirksam.

Die Wirkung von Topiramat konnte durch zahlreiche randomisierte Studien belegt werden (Brandes et al. 2004, Diener et al. 2004c, Silberstein et al. 2007). Die Dosierung sollte langsam einschleichend mit 2 × 12,5 oder 2 × 25 mg erfolgen und eine Zieldosis von 2 × 50 mg pro Tag angestrebt werden. Limitierend sind vor allem kognitive Nebenwirkungen, die fast ausschließlich in der Titrationsphase auftreten (Lainez et al. 2007a). Aus kleineren Studien und Subgruppenanalysen bestehen auch Hinweise für die Wirksamkeit bei Medikamentenübergebrauch und bei chronischer Migräne (Diener et al. 2007a, Diener et al. 2007b).

Valproinsäure konnte in mehreren Studien eine deutliche Reduktion der Attackenfrequenz, aber nicht der Intensität belegen (Klapper et al. 1997, Freitag et al. 2002). Bei Kindern und Jugendlichen ist Valproinsäure in der Migräneprophylaxe nicht wirksam (Apostol et al. 2009a, Apostol et al. 2009b).

Für Lamotrigin (Lampl et al. 2005) und Levetiracetam (Brighina et al. 2006) konnte in kleineren nicht placebokontrollierten Studien eine Reduktion der Häufigkeit von Migräneattacken bei Patienten mit Migräne mit Aura gezeigt werden. Lamotrigin ist in der Reduktion der Häufigkeit von Migräneattacken bei Patienten mit einer Migräne ohne Aura jedoch nicht wirksam (Steiner et al. 1997). In einer kürzlich publizierten Vergleichsstudie zeigte Zonisamid eine ähnlich gute Wirksamkeit wie Topiramat (Mohammadianinejad et al. 2011). Als weiteres Antikonvulsivum wurde bei Levitiracetam kürzlich eine Reduktion der Attackenfrequenz bei Patienten mit Aura in einer kleinen offenen Studie berichtet (Brighina et al. 2006).

Mittel der zweiten Wahl (► Tab. 55.6)

Tab. 55.6 Substanzen zur Migräneprophylaxe mit geringerer Evidenz.

Substanz	Dosis	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen**
Amitriptylin	50–150 mg	H: Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwindel, Schwitzen G: Blasenstörungen, innere Unruhe, Impotenz	A: Engwinkelglaukom, Prostataadenom mit Restharn
Venlafaxin (off-label use)	75–150 mg	H: Müdigkeit, Konzentrationsstörungen S: Impotenz, arterielle Hypertonie	schwere Hypertonie
Gabapentin (off-label use)	2400 mg	H: Müdigkeit, Schwindel G: Ataxie, gastrointestinale Störungen	schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
Naproxen (off-label use)	2 × 250 mg 2 × 500 mg	H: Magenschmerzen	A: Ulkus, Blutungsneigung R: Asthma bronchiale
Acetylsalicylsäure (off-label use)	300 mg	G: Magenschmerzen	A: Ulkus, Blutungsneigung R: Asthma bronchiale
Magnesium	2 × 300 mg = 24 mmol	H: Durchfall bei zu rascher Aufdosierung	keine
Vitamin B_2 plus Magnesium***	1 × 400 mg Vitamin B_2 plus 2 × 300 mg Mg	H: Durchfall, intensive Gelbfärbung des Urins	keine

** Nebenwirkungen gegliedert in: H = häufig, G = gelegentlich, S = selten*

*** Kontraindikationen gegliedert in: A = absolut, R = relativ*

**** in Deutschland als diätetisches Lebensmittel erhältlich (Migravent classic)*

KHK = koronare Herzkrankheit, AVK = arterielle Verschlusskrankheit

Antidepressiva

► Empfehlungen

Amitriptylin ist in der Prophylaxe der Migräne wirksam. Seine Wirksamkeit unterscheidet sich nicht von der Wirkung von Topiramat. SSRIs sind in der Prophylaxe der Migräne nicht wirksam.

Amitriptylin ist in den USA Mittel der ersten Wahl, allerdings ist seine Wirkung nur in methodisch weniger guten älteren Arbeiten belegt (Couch et al. 1976, Couch u Hassanein 1979, Ziegler et al. 1987, Gomersall u. Stuart 1973, Ziegler et al. 1993, Lampl et al. 2009). Amitriptylin hat eine vergleichbare Wirksamkeit wie Topiramat (Dodick et al. 2009). Amitriptylin sollte bevorzugt zur Prophylaxe gegeben werden, wenn eine Kombination mit einem Spannungskopfschmerz oder chronischen Rückenschmerzen vorliegt, oder wenn – wie häufig bei chronischen Schmerzen – eine zusätzliche Depression besteht.

Venlafaxin ist ein Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, für den 2 kleinere kontrollierte positive Studie vorliegen (Bulut et al. 2004, Ozyalcin et al. 2005). Die Resultate für Gabapentin sind unterschiedlich bis widersprüchlich (Mathew et al. 2001, Mulleners u. Chronicle 2008). Oxcarbazepin ist unwirksam (Silberstein et al. 2008).

Analgetika und weitere Medikamente

Acetylsalicylsäure hat in einer niedrigen Dosis von 100–300 mg/d wahrscheinlich eine geringe migräneprophylaktische Wirkung (Buring et al. 1990, Diener et al. 2001). Naproxen war in Dosierungen von 2 × 500 mg besser wirksam als Placebo (Ziegler u. Ellis 1985). Limitierend sind hier die gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung. Unklar ist, ob bei einer Monotherapie mit nicht steroidalen Antirheumatika die Gefahr eines Kopfschmerzes durch Übergebrauch besteht. Petadolex hat seine Wirksamkeit in 2 placebokontrollierten Studien belegt (Diener et al. 2004a; Lipton et al. 2004). In sehr seltenen Fällen kommt es zu schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen. Die Substanz Pestwurzextrakt ist in Deutschland und Österreich nicht mehr als Arzneimittel erhältlich, jedoch als Nahrungszusatzstoff. Mutterkraut als CO2-Extrakt war ebenfalls in 2 Studien wirksam (Pfaffenrath et al. 2002, Diener et al. 2005). In dieser Form ist das Medikament allerdings in Deutschland kommerziell nicht

erhältlich. Der Einsatz anderer Formen von Mutterkraut ist nicht untersucht und kann nicht empfohlen werden. In einer Dosis von 10 mmol/d wurde für Magnesium in Kopfschmerzzentren keine Wirksamkeit gezeigt (Pfaffenrath et al. 1996); die Dosis von 24 mmol/d war in einer Population wirksam, die in allgemeinärztlichen Praxen betreut wurde (Peikert et al. 1996). Wenn überhaupt wirksam, ist die Reduktion der Attackenfrequenz nicht sehr ausgeprägt oder die notwendigen Dosierungen werden wegen Diarrhöen nicht erreicht.

Weitere Substanzen

Die Serotonin-Antagonisten Pizotifen und Methysergid sind ebenfalls prophylaktisch wirksam, in Deutschland und Österreich aber nicht mehr erhältlich. Beide können über die Auslandsapotheke bezogen werden. Lisinopril und Telmisartan sind in kleinen placebokontrollierten Studien untersucht worden und zeigten eine signifikante Reduktion der Attackenfrequenz (Schrader et al. 2001, Diener et al. 2009). Ob Candesartan (Tronvik et al. 2002) wirksam ist, kann nach dem derzeitigen Stand der Studien nicht beurteilt werden. Ähnliches gilt für Olmesartan. Zu Lisinopril oder anderen ACE-Hemmern bzw. Sartanen fehlen große Dosis-Wirkungs-Studien. Von den Dopaminagonisten ist möglicherweise Alpha-Dihydroergocryptin wirksam (Bussone et al. 1999).

Zu hochdosiertem Vitamin B_2 (Tagesdosis 2 × 200 mg) liegen bisher nur kleinere placebokontrollierte Studien vor, die eine Wirksamkeit dieser Substanz nahelegen (Schoenen et al. 1997, Schoenen et al. 1998). Als Nebenwirkung wird dabei eine intensive Gelbfärbung des Urins beschrieben, darüber hinaus bestehen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Kontraindikationen. In Deutschland ist Vitamin B_2 in gleicher Dosierung in Kombination mit 300 mg Magnesium als diätetisches Lebensmittel erhältlich (Migravent Classic). Allerdings liegen diesbezüglich keine prospektiven Daten zur Wirksamkeit vor.

Die Wirksamkeit von Coenzym Q10 (Tagesdosis 3 × 100 mg) wurde bisher in einer kleinen bizentrischen placebokontrollierten Studie positiv getestet (Sandor et al. 2005). Dagegen konnte einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Kindern und Heranwachsenden keine Überlegenheit von Coenzym Q10 gegenüber Placebo gezeigt werden (Slater et al. 2011). In Deutschland ist Coenzym Q in Kombination mit Magnesium und Vitamin B2 (Migravent) sowie kombiniert mit Omega-3-Fettsäuren sowie weiteren Beerenextrakten und Vitaminen (Migra 3) als diätetisches Lebensmittel erhältlich. Allerdings liegen diesbezüglich keine prospektiven Daten zur Wirksamkeit vor.

Botulinum-Toxin

► Empfehlungen

OnabotolinumtoxinA ist nur in der Therapie der chronischen Migräne mit und ohne Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln wirksam. Botulinum-Toxin soll in dieser Indikation nur von in der Diagnose und Therapie chronischer Kopfschmerzen erfahrenen Neurologen eingesetzt werden.

Zum Einsatz von Botulinum-Toxin in der Prophylaxe der episodischen Migräne liegen mehrere Reviews und 2 Metaanalysen vor (Chilson u. Brown 2005, Shuhendler et al. 2009). In den beiden hier berücksichtigten Reviews (Evers et al. 2002, Petri et al. 2009) zum Einsatz von Botulinum-Toxin werden 3 randomisierte Studien aufgeführt, wovon 2 mit 48 bzw. 30 eingeschlossenen Patienten nicht ausreichend groß waren, in denen eine signifikante Überlegenheit von Botulinum-Toxin gegenüber Placebo beschrieben wurde. Dabei findet sich in der Arbeit von Silberstein eine Überlegenheit nur für die Dosierung mit 25 IE OnabotulinumtoxinA, nicht aber für die Dosierung 75 Units (Silberstein et al. 2000a). Dagegen finden sich 5 randomisierte Studien, zum Teil mit mehr als 400 eingeschlossenen Patienten, die jeweils keine Überlegenheit von Botulinum-Toxin im Vergleich zu Placebo berichten (Chilson u. Brown 2005, Gupta 2006, Shuhendler et al. 2009). In der Stellungnahme der American Academy of Neurology (Naumann et al. 2008) werden 2 randomisierte Studien als Klasse-I-Studien und 2 als Klasse-II-Studien eingeordnet und geschlussfolgert, dass Botulinum-Toxin wahrscheinlich in der Therapie der episodischen Migräne unwirksam ist.

In der 2009 publizierten Metaanalyse (Shuhendler et al. 2009) werden insgesamt 8 randomisierte und kontrollierte Studien, die bis Oktober 2007 publiziert worden sind, mit insgesamt 1601 Patienten eingeschlossen. Auch nach Berücksichtigung des großen Placeboeffektes in den Studien als auch der Stratifizierung für die verschiedenen Dosierungen findet sich kein signifikanter Effekt für den Einsatz von Botulinum-Toxin in der Prophylaxe der episodischen Migräne.

Zum Einsatz von Botulinum-Toxin in der Prophylaxe der chronischen Migräne liegen Metaanalysen noch nicht vor. In der Literatur finden sich mehrere Studien zu dem Einsatz von Botulinum-Toxin in der Prophylaxe der chronischen Migräne (Conway et al. 2005, Silberstein et al. 2005b, Diener et al. 2010, Aurora et al. 2011). Drei Arbeiten beziehen sich auf die großen Phase-III-Studien PREEMPT 1 und 2, in denen Botulinum-Toxin gegen Placebo getestet wurde (Aurora et al. 2010, Diener et al. 2010,; Dodick et al. 2010). Eine Studie berichtet über die Ergebnisse einer

randomisierten, kontrollierten Studie bei Patienten mit 12–14 Kopfschmerztagen im Monat (Dodick et al. 2005) und weitere 3 Arbeiten vergleichen die Wirksamkeit von Botulinum-Toxin gegen eine aktive Vergleichssubstanz (Valproinsäure, Topiramat und Amitriptylin). In den beiden monozentrischen Studien fand sich sowohl für OnabotulinumtoxinA als auch die jeweilige Vergleichssubstanz (Amitriptylin bzw. Valproinsäure) eine signifikante Reduktion der Kopfschmerztage wie auch der Belastung durch Kopfschmerzen (Blumenfeld et al. 2008, Magalhaes et al. 2010). Ein ähnliches Ergebnis findet sich auch im Vergleich zu Topiramat (Cady et al. 2011). Allen 3 Studien ist gemeinsam, dass keine der Substanzen überlegen gegenüber der Vergleichssubstanz war und dass die eingeschlossen Patientenzahlen (n = 59–72) niedrig waren. In den insgesamt 3 Studien, in denen OnabotulinumtoxinA gegen Placebo getestet wurde, findet sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des primären Studienendpunktes in einer Studie (Diener et al. 2010). Eine weitere Studie (Aurora et al. 2010) war bezüglich des primären Endpunktes negativ, bei signifikantem Unterschied für alle sekundären Endpunkte. Die gepoolte Analyse der Daten aus PREEMPT 1 und 2 (Dodick et al. 2010) war wiederum positiv für alle Endpunkte bis auf die Einnahme von Medikamenten zur Behandlung akuter Migräneattacken. Berücksichtigt werden muss jedoch, dass die Mehrzahl der Patienten in den Studien die Diagnosekriterien eines wahrscheinlichen Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch erfüllten und bei diesen Patienten die Abgrenzung zur chronischen Migräne schwierig ist. Insgesamt waren in diesen beiden randomisierten Studien insgesamt mehr als 1600 Patienten eingeschlossen worden. Die bisher publizierten Ergebnisse zum Einsatz von OnabotulinumtoxinA bestätigen, dass OnabotulinumtoxinA (150–200 Units) sehr wahrscheinlich wirksam in der Prophylaxe der chronischen Migräne ist. Nebenwirkungen wurden in der Verum-Gruppe bei 62,4 % und in der Placebo-Gruppe bei 51,7 % berichtet. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen (Placebo) waren Nackenschmerzen bei 6,7 % (2,2 %), Muskelschwäche bei 5,5 % (0,3 %) und Ptose in 3,3 % (0,3 %). Generell waren die Nebenwirkungen mild und vorübergehend und 3,8 % (1,2 %) der Patienten beendeten wegen diesen Nebenwirkungen die Studienteilnahme.

Prophylaxe der Migräne-Aura

Lamotrigin ist in der Reduktion der Häufigkeit von Migräneattacken nicht wirksam (Steiner et al. 1997), reduziert aber möglicherweise die Häufigkeit von Migräneattacken mit Aura (Lampl et al. 2005). Flunarizin bewirkt sowohl eine Reduktion der Häufigkeit von Auren und Migräneattacken (D'Amato et al. 1996). In Einzelfällen ist auch Topiramat wirksam (Reuter et al. 2010).

Prophylaxe der menstruellen Migräne

Bei der menstruellen Migräne kann eine Prophylaxe mit 2 × 500 mg Naproxen 5 Tage vor und wahrend der Periode versucht werden (Sances et al. 1990). Triptane wie 2 × 1 mg Naratriptan, 2 × 25 mg Sumatriptan oder 1x bzw. 2 × 2,5 mg Frovatriptan über 5–6 Tage sind ebenfalls bei der menstruellen Migräne wirksam (off-label) (Newman et al. 1998, Silberstein et al. 2004, Brandes et al. 2009, MacGregor et al. 2009, Silberstein et al. 2009). Allerdings kann es zu einer Verschiebung des Zeitpunktes von Migräneattacken in einen Zeitraum außerhalb der Attacke kommen (Mannix et al. 2007). Eine Hormonsubstitution in der Pillenpause oder während der Menstruation ist nicht wirksam (MacGregor et al. 2006), da sie scheinbar die Attacken in die übrigen Zeiten des Zyklus verschiebt. Empirisch gibt es Hinweise darauf, dass die durchgehende Einnahme oraler Kontrazeptiva zu einem Rückgang menstrueller Migräneattacken führt.

Migräneprophylaxe bei Kindern

Für Kinder ist die Wirkung von Flunarizin (5 mg/d) gesichert (Damen et al. 2006). Topiramat ist in einer Dosis von 15–100 mg ebenfalls wirksam (Winner et al. 2005, Winner et al. 2006). Für Propranolol gibt es gewisse Hinweise auf eine Wirksamkeit. Valproinsäure ist bei Kindern und Jugendlichen nicht wirksam (Apostol et al. 2008).

Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft

Kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung liegen nicht vor. Etwa 50–80 % der Patientinnen berichten über eine Reduktion der Migräneattacken in der Schwangerschaft (Sances et al. 2003). Als vertretbare medikamentöse Prophylaxe in der Schwangerschaft gilt nur Metoprolol (Fox et al. 2005). Daneben können Magnesium, aber auch nicht medikamentöse Maßnahmen wie Entspannungsübungen, Biofeedback und Akupunktur eingesetzt werden.

Prophylaxe der Migräne und komorbider Störungen

Psychiatrische Komorbidität

Populationsbasierte Studien haben für Migränepatienten ein erhöhtes Risiko für eine Depression gezeigt (OR 2,0–5,8) (Merikangas 1991, Breslau et al. 1994, Merikangas u. Stevens 1997, Lipton et al. 2000a, Breslau et al. 2003, Scher et al. 2005, Oedegaard et al. 2006), wobei diese Assoziation für Migräne mit Aura am stärksten war (Breslau et al. 2000) und vor allem bei Frauen besteht (Oedegaard et al. 2006). Eine komorbide Depression ist ein Risikofaktor für die Chronifizierung der Migräne (Bigal u. Lipton 2006) und die Entwicklung eines Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerzes (Radat et al. 2005). Migränepatienten haben ein fast vierfach erhöhtes Risiko für eine generalisierte Angststörung (McWilliams et al. 2004) sowie ein deutlich erhöhtes Risiko für eine bipolare Störung (Fasmer 2001, Jette et al. 2008).

Für die Migräneprophylaxe bei Patienten mit einer Depression eignet sich besonders Amitriptylin wobei die Dosis dann im antidepressiv wirksamen Bereich liegen muss (75–150 mg). Für die Anwendung von Betablockern, Flunarizin und Topiramat besteht bei Vorliegen einer Depression eine relative Kontraindikation. Bei Patienten mit einer Angststörung können auch SSRIs mit anderen Medikamenten zur Migräneprophylaxe kombiniert werden. Alternativ können SSNRIs eingesetzt werden. Betablocker können bei Patienten mit Panikattacken die vegetativen Begleiterscheinungen der Attacken dämpfen.

Epilepsie

Migräne ist nur schwach mit einigen Formen der Epilepsie assoziiert (Ottmann u. Lipton 1994, Bigal et al. 2003, Leniger et al. 2003, Scher et al. 2005, Le et al. 2011). Bei Patienten mit beiden Erkrankungen werden Topiramat oder Valproinsäure zur Migräneprophylaxe empfohlen.

Vaskuläre Erkrankungen

► Empfehlungen

Bei Patienten nach TIA oder Schlaganfall ist eine Prophylaxe mit Methysergid kontraindiziert. Es besteht keine Indikation zur Gabe von Acetylsalicylsäure bei Frauen, die unter einer Migräne mit Aura leiden und noch kein zerebrovaskuläres Ereignis erlitten haben. Frauen mit häufigen Migräneattacken mit Aura und vaskulären Risikofaktoren haben ein leicht erhöhtes Risiko für ischämische Insulte, zerebrale Blutungen und Myokardinfarkte. In diesen Fällen müssen die Risikofaktoren (Hypertonie, Rauchen) behandelt werden. Der Verschluss eines offenen Foramen ovale bei Migräne mit Aura führt nicht zur Attackenfreiheit.

Eine Vielzahl von epidemiologischen und Fall-Kontrollstudien zeigt einen Zusammenhang zwischen einer Migräne mit Aura bei Frauen und vaskulären Ereignissen (Kurth 2007, Kurth et al. 2007, Kurth et al. 2006, Kurth et al. 2008, Bigal et al. 2010). Daher sollten in dieser Konstellation vaskuläre Risikofaktoren behandelt werden. Östrogenhaltige Kontrazeptiva (Chang et al. 1999) sind allerdings nicht grundsätzlich kontraindiziert, vorausgesetzt dass die anderen Risikofaktoren kontrolliert sind. Patienten mit metabolischem Syndrom und Migräne sollten zur Prophylaxe nicht mit Betablockern, Valproinsäure oder Amitriptylin behandelt werden, da diese Substanzen zu einer erheblichen Gewichtszunahme führen können. Bei Migränepatienten mit Hypertonie werden Betablocker oder Sartane empfohlen. Kalziumantagonisten wie Nifedipin können eine bestehende Migräne verschlechtern.

Praktische Aspekte der medikamentösen Migräneprophylaxe

Die Wahl einer medikamentösen Prophylaxe orientiert sich an der wissenschaftlichen Evidenz und an den antizipierten Nebenwirkungen. Mit Ausnahme von Flunarizin sollten alle Medikamente zur Migräneprophylaxe langsam eingeschlichen werden. Der Therapieerfolg kann am besten mit Kopfschmerztagebüchern evaluiert werden. Kommt es innerhalb von 2 Monaten nach Erreichen der angestrebten oder tolerierten Enddosis nicht zu einer für den Patienten befriedigenden Besserung der Migräne, sollte auf eine andere Substanz umgestellt und die Einleitung nicht medikamentöser Maßnahmen erwogen werden. Eine erfolgreiche Migräneprophylaxe sollte nach 6–12 Monaten auf ihre Notwendigkeit überprüft werden (Diener et al. 2007a). Dies erfolgt durch Reduktion der Dosis und ggf. Absetzen der Medikation. Verschlechtert sich die Migräne wieder, kann ein weiterer Behandlungszyklus erfolgen. Patienten müssen umfassend über mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgeklärt werden.

Unwirksame Medikamente zur Migräneprophylaxe

Eine große Vielzahl von weiteren Substanzen ist auf ihre Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe hin untersucht worden. Häufig zeigten einzelne Substanzen in zunächst veröffentlichen Fallserien oder offenen Studien eine Wirksamkeit, die in nachfolgenden randomisierten, placebokontrollierten Studien jedoch nicht belegt werden konnte. Hierbei zeigte sich bei folgenden Substanzen in placebokontrollierten Studien keine Wirksamkeit: Acetazolamid, Carbamazepin, Clomipramin, Clonidin, Cyclandelat, Eslicarbazepin, Lanepitant, Lithium, Montelukast, Oxcarbazepin und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Interventionelle Verfahren zur Migränetherapie

Der Verschluss eines offenen Foramen ovale führt bei Migräne mit Aura nicht zur Attackenfreiheit. Invasive Stimulationsverfahren zur Prophylaxe sollten im Moment nur im Rahmen von klinischen Studien zum Einsatz kommen. Die Durchtrennung des M. corrugator oder anderer perikranieller Muskeln zur Prophylaxe der Migräne ist nicht wissenschaftlich belegt und sollte daher in der Prophylaxe der Migräne nicht eingesetzt werden (Gaul et al. 2010).

Epidemiologische Daten lassen vermuten, dass bei Patienten mit Migräne insbesondere mit Aura häufiger ein offenes Foramen ovale (PFO) zu finden ist als in der Normalbevölkerung (Schwedt et al. 2008). Inwieweit zwischen der Migräne und dem PFO ein pathophysiologischer Zusammenhang besteht oder ob es sich hierbei nur um ein ontogenetisches Phänomen handelt, ist bisher ungeklärt. Zahlreiche offene Studien zeigten zum größten Teil therapeutische Effekte eines PFO-Verschlusses. Die prospektive randomisierte MIST-Studie (Migraine Intervention with STARFlex Technology) konnte die Effektivität dieses Verfahrens für den Endpunkt Freiheit von Migräneattacken nicht bestätigen

(Dowson et al. 2008).

Neuromodulierende Verfahren zur Migränetherapie

Invasive Neurostimulation

Ein invasives neuromodulierendes Verfahren sollte in der Migränetherapie nur dann erwogen werden, wenn die Kriterien einer chronischen Migräne mit zusätzlicher Therapieresistenz erfüllt sind. Zudem sollten diese Verfahren nur innerhalb prospektiver Studien von etablierten interdisziplinären und spezialisierten Versorgungsstrukturen angewendet werden. Die postoperative Versorgung und die weiterführende Betreuung müssen sichergestellt sein. Vor invasiven Eingriffen sollte ein strukturierter Katalog von etablierten diagnostischen Maßnahmen inklusive einer psychiatrischen Evaluation abgearbeitet werden (Bartsch et al. 2009). Bei pathologischen Befunden sollte die Indikation für eine Intervention sehr kritisch geprüft werden.

Eine begrenzte Wirksamkeit der chronischen Stimulation des N. occiptalis major (ONS) bei chronischer Migräne mit oder ohne zusätzlichem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch konnte in 2 kontrollierten Studien (PRISM, Lipton et al. 2009a; ONSTIM, Saper et al. 2011) und weiteren kleineren nicht kontrollierten Studien und Fallsammlungen gezeigt werden (Schwedt 2009). Aufgrund der allerdings nur eingeschränkten Studienqualität kann die ONS zur Therapie der Migräne derzeit nur bedingt und nur im Rahmen von Studien empfohlen werden. Seit 2011 hat ein Neurostimulator die Zulassung für die Stimulation des N. occipitalis major in der Indikation „chronische Migräne".

Für andere invasive Stimulationsverfahren wie die hochzervikale Rückenmarksstimulation, die Stimulation des Ganglion sphenopalatinum und die kombinierte okzipitale und frontale (supra- oder infraorbitale) Nervenstimulation fehlen derzeit sowohl größere Studien als auch Langzeiterfahrungen, sodass der Einsatz dieser Verfahren zur Therapie der chronischen Migräne derzeit nicht empfohlen werden kann (Schoenen et al. 2010).

Nicht invasive Neurostimulation

Unter die nicht invasive Neurostimulation fallen Verfahren, die transkutan ohne Perforation der Haut verabreicht werden können, wie die transdermale Stimulation des N. vagus, die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS).

Durch Beeinflussung der kortikalen Erregbarkeit und damit der Aura durch TMS soll der anschließend auftretende Kopfschmerz unterbunden werden. Zwei Studien konnte eine gute Wirksamkeit von Einzelpuls-TMS in der Akuttherapie der Migräne mit Aura nachweisen (Clarke et al. 2006, Lipton et al. 2010). Methodische Mängel dieser Studien, insbesondere die Problematik einer Sham-Kontrolle, lassen allerdings derzeit keine eindeutige Aussage über die Wirksamkeit von TMS zur Akuttherapie der Migräne zu. Zudem wurde die Einzelpuls-TMS bislang nur bei Migränepatienten mit Aura nachgewiesen und betrifft somit nur einen Minderheit (etwa 10–30 %) aller Migränepatienten. Außerdem haben diese nicht zwangsläufig vor jeder Attacke eine obligate Aura. Ob die TMS auch bei Migräneattacken ohne Aura effektiv ist, ist unklar, da hier eine mögliche „stille CSD" ohne Auraphänomene umstritten ist. Somit ist die Akutbehandlung mit Einzelpuls-TMS derzeit lediglich von wissenschaftlichem Interesse. Die Studien zur prophylaktischen Anwendung repetitiver TMS bieten derzeit nur schwache Evidenz für einen nachhaltigen Effekt dieser Methode (Brighina et al. 2004, Teepker et al. 2010). Eine Anwendung kann daher derzeit nicht empfohlen werden.

Zur tDCS sowie TENS liegt derzeit nur je eine kontrollierte Studie vor (Antal et al. 2011), die eine gewisse Wirksamkeit bei Migräne belegt, sodass deren Einsatz in der Migränetherapie derzeit kritisch gesehen werden muss.

Nicht medikamentöse Verfahren zur Migräneprophylaxe

Akupunktur

► Empfehlungen

Akupunktur ist in der Prophylaxe der Migräne wirksam. Allerdings ist eine Scheinakupunktur genau so wirksam wie eine Akupunktur nach den Prinzipien der traditionellen chinesischen Medizin.

In einer systematischen Cochrane-Analyse konnten 22 randomisierte Studien mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 8 Wochen eingeschlossen werden (Linde et al. 2009). In 6 Studien wurde dabei eine Akupunkturbehandlung (unter Berücksichtigung der Prinzipien aus der traditionellen chinesischen Medizin) mit der Routinebehandlung, in 14 weiteren Studien mit einer Scheinakupunktur und in 4 Studien mit einer etablierten medikamentösen Prophylaxe verglichen. Die Autoren der Cochrane-Analyse kommen zu folgenden Aussagen:

1. Es besteht ausreichende Evidenz, dass Akupunktur einen zusätzlichen Nutzen in der Prophylaxe der episodischen Migräne erbringt.
2. Weiterhin ergeben sich keine Hinweise, dass klassische Akupunktur einer Schein-Akupunktur überlegen ist.

3. Bezüglich des Vergleiches von Entspannungsübungen und Akupunktur kann keine Aussage gemacht werden.

Studien zum Einsatz der Akupunktur bei Patienten mit chronischer Migräne stehen mit einer Ausnahme aus (Yang et al. 2011). Verglichen mit Topiramat (mittlere Erhaltungsdosis 84 mg/d) konnte eine signifikant höhere mittlere Reduktion der monatlichen Tage mit mäßigen bis schweren Kopfschmerzen (10,4 vs. 7,8) bei geringeren Nebenwirkungen (6 % vs. 66 %) nachgewiesen werden. Daneben wurden nur Studien mit dem Einschlusskriterium chronischer täglicher Kopfschmerz publiziert, bei denen aber neben chronischer Migräne auch chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp und wahrscheinlicher Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch eingeschlossen wurden, sodass eine Aussage allein über die chronische Migräne nicht gemacht werden kann (Vickers et al. 2004, Coeytaux et al. 2005).

In einer Übersichtsarbeit zu dem Effekt einer Scheinakupunktur (Akupunktur an nicht klassischen Akupunkturpunkten und/bzw. nur oberflächliche Nadelung ohne zusätzliche Stimulation) kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der ausgeprägte unspezifische Effekt, der in der Scheinakupunktur-Untersuchungen zu beobachten ist, es schwierig macht, einen relativ kleinen spezifischen zusätzlichen Effekt bei der klassischen Akupunktur zu erkennen (Endres et al. 2007).

Homöopathie

► Empfehlungen

Die Homöopathie ist in der Migräneprophylaxe nicht wirksam.

In randomisierten placebokontrollierten Studien fanden sich negative Ergebnisse (Walach et al. 1997, Whitmarsch et al. 1997, Ernst 1999, Walach et al. 2000).

Ausdauersport

► Empfehlungen

Regelmäßiger aerober Ausdauersport kann nach den vorliegenden Daten empfohlen werden, der Wirksamkeitsbeweis steht jedoch weiter aus.

Regelmäßiger Ausdauersport wird zur Prophylaxe der Migräne häufig empfohlen und ist in den meisten multimodalen Therapieprogrammen für Kopfschmerzpatienten enthalten. Unklar ist, ob Ausdauersport eher unspezifische Effekte erzielt, also „ein alternatives Entspannungsverfahren" darstellt, oder ob es tatsächlich spezifische Effekte sind, die durch eine Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit erreicht werden. Weitere Effekte könnten durch eine mit dem Sport erreichte Gewichtsreduktion erzielt werden, da Adipositas mit einer höheren Kopfschmerzfrequenz einherzugehen scheint. Diese Fragen sind von entscheidender Bedeutung, um Aussagen über die empfohlene Trainingsfrequenz, Trainingsdauer und Trainingsintensität zur Migräneprophylaxe machen zu können. Eine Übersicht über die bis 2008 publizierten Studien kam zum Schluss, dass es eine Reihe von Studien gibt, die für eine mögliche Effektivität von Sport in der Migräneprophylaxe sprechen, jedoch keine der Studien ausreichend groß ist, um tatsächlich statistisch den Beleg der Wirksamkeit zu erbringen (Busch u. Gaul 2008). Eine Pilotstudie zeigte positive Effekte von Ausdauersport auf die Migränehäufigkeit (Darabaneanu et al. 2011). Regelmäßiger Ausdauersport wurde in einer dreiarmigen Studie mit der Wirkung von Topiramat bis zur individuell tolerierten Höchstdosis sowie einem Entspannungstraining verglichen. Es zeigte sich keine signifikante Differenz zwischen den Therapiearmen, jedoch reduzierte sich die Zahl der Kopfschmerzattacken in allen 3 Armen nur um weniger als eine Attacke im Monat. Nebenwirkungen wurden nur aus dem Behandlungsarm mit Topiramat berichtet (Varkey et al. 2011).

Psychologische Therapie der Migräne

► Empfehlungen

Die medikamentöse Therapie soll durch nicht medikamentöse Verfahren der Verhaltenstherapie (z.B. Entspannungsverfahren) ergänzt werden. Alternativ zur medikamentösen Therapie kann auch eine Verhaltenstherapie als Prophylaxe durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer hochfrequenten Migräne sowie erheblicher Einschränkung der Lebensqualität sollten Verfahren der psychologischen Schmerztherapie (Schmerzbewältigung, Stressmanagement, Entspannungsverfahren) eingesetzt werden.

Migräne gilt heute nicht mehr als psychosomatische Erkrankung und auch das Modell einer Migränepersönlichkeit konnte in sorgfältig angelegten Studien nicht nachgewiesen werden. Dem heute gültigen multidimensionalen Ätiopathogenesemodell liegt die Annahme zugrunde, dass es genetische, psychosoziale, physiologische und biochemische Prädispositionen gibt, die sich in Verbindung mit einer dysfunktionalen habituellen Stressverarbeitung zu einer Migräne auswirken und deren lebensgeschichtlichen Verlauf beeinflussen können. Insbesondere scheint die einzelne Migräneattacke durch Zustandswechsel des Betroffenen ausgelöst werden zu können (z.B. Schlaf, Mahlzeiten, Anspannung) und ein „ausbalancierter Lebensstil" einen positiven Effekt auf die Attackenfrequenz zu

haben (Goadsby u. Sprenger 2010). Folgt man diesem Modell, dann ist die Migräne durch psychologische Strategien zur Modifikation der Lebensführung beeinflussbar. Unter den psychotherapeutischen Verfahren ist die Verhaltenstherapie (VT) am ehesten geeignet, diese Aufgaben wahrzunehmen und eine Kombinierbarkeit mit medizinischen Maßnahmen einzugehen, sodass der Schwerpunkt der Therapieevaluation auch in diesem Bereich liegt. Psychodynamische und andere Schulen sind bisher den Nachweis der verfahrensspezifischen Wirksamkeit in der Prophylaxe der Migräne schuldig geblieben. VT-Interventionen betonen Maßnahmen zur Prävention der Migräne im Sinne einer Reduzierung der Attackenfrequenz und der kopfschmerzbezogenen affektiven sowie behavioralen Beeinträchtigung. VT-Interventionen vermitteln dem Patienten Fähigkeiten und Fertigkeiten, den Verlauf der Migräne durch die Modifikation persönlicher Umweltfaktoren zu beeinflussen. Die wichtigsten VT-Interventionen (Seng u. Holroyd 2010) können in 4 Kategorien eingeteilt werden:

- Entspannungstraining
- Biofeedback-Training
- kognitive Verhaltenstherapie bzw. Stressmanagement
- Kombination von medizinischen und VT-Maßnahmen

Die Indikation für eine psychologische Behandlung orientiert sich an der Indikation für eine pharmakologische Prophylaxe (Silberstein et al. 2000b). Danach kommen 3,8 % der Deutschen mit einer häufigen Migräne für eine psychologische Behandlung infrage.

Formell können psychologische Verfahren in unimodale (Biofeedback, Entspannung) und multimodale (kognitiv-verhaltenstherapeutische) Verfahren unterteilt werden. Kognitiv-verhaltenstherapeutische Verfahren (KVT) sind insbesondere indiziert bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen, da diese in der Regel unter einer hohen Komorbidität leiden. Des Weiteren profitieren von allen VT-Verfahren Migränepatienten, die eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufweisen:

- Nicht pharmakologische Verfahren werden bevorzugt.
- Pharmakologische Verfahren werden schlecht toleriert.
- medizinische Kontraindikationen für pharmakologische Verfahren
- ungenügendes oder kein Ansprechen auf pharmakologische Verfahren
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- hochfrequenter Gebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln
- beträchtliche Stressexposition und geringe Fähigkeiten zur Stressbewältigung

KVT-Verfahren liegen für Migränepatienten in gut ausgearbeiteten standardisierten Programmen vor und lassen sich zeit- und kostenökonomisch durchführen. Sie sind in der Gruppendurchführung genauso wirksam wie in der Einzeldurchführung (Frettlöh et al. 1998). Sie enthalten meist auch ein Modul mit einer Entspannungstechnik (Biofeedback wird meist nicht in Kombination angeboten). Die häufigsten KVT-Behandlungsformate sind:

- stationäre Behandlung in Spezialkliniken (meist 6–12 wöchentliche Sitzungen; 60–120 Minuten) (Scharff u. Marcus 1994)
- minimaler Kontakt (sog. „minimal contact"; meist 4–6 wöchentliche Sitzungen; 60–120 Minuten; Life-Style-Modifikation) (Haddock et al. 1997)
- tagesklinische Behandlung (wie „minimal contact", nur kompakt meist in einer Woche; siehe auch Migränebehandlung in der integrierten Versorgung) (Gaul et al. 2011a, Gaul et al. 2011b)
- häusliche Eigenbehandlung (meist ca. 8 Wochen Dauer; regelmäßige telefonische Supervision; Audio- und andere Arbeitsmaterialien bzw. Computer-gesteuerte Eigenbehandlung) (McGrath et al. 1992, Connelly et al. 2006)
- internetbasierte Behandlung (meist ca. 6 Wochen Entspannung und Problemlösung; E-Mail-gestützt) (Cuijpers et al. 2008, Trautmann u. Kröner-Herwig 2010, Hedborg u. Muhr 2011).

Biofeedback

Biofeedback ist eine weit verbreitete therapeutische Intervention zur Konditionierung physiologischer, insbesondere autonomer Funktionen. Als Wirkmechanismen des Biofeedbacks werden die Kontrolle physiologischer Funktionen (spezifisch) und die Überzeugung einer Symptomkontrolle (unspezifisch) diskutiert. In einer aktuellen Metaanalyse wurden 150 klinische Studien miteinander verglichen. Die gewichteten mittleren Effektgrößen liegen bei der Prophylaxe eines Migräneanfalls zwischen 0,4 und 0,6 (für die Anwendung von EEG-Biofeedback, Hauttemperatur-Biofeedback, EMG-Biofeedback oder die Kombination aus Temperatur- und EMG-Biofeedback) und bei der Akutbehandlung durch Blutvolumenpuls-Biofeedback („Vasokonstriktionstraining") bei 0,7 (Nestoriuc u. Martin 2007, Nestoriuc et al. 2008). Eine Steigerung der Effektgrößen kann durch Kombination der Biofeedback-Techniken mit Entspannungsverfahren oder kognitiver Verhaltenstherapie erfolgen. Somit kommen Metaanalysen übereinstimmend zu der Einschätzung, dass sowohl Entspannungsverfahren (meist die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson) als auch verschiedene Biofeedback-Verfahren im Mittel eine Reduktion der Migränehäufigkeit um 35–45 % erreichen (Andrasik 2010, Nestoriuc u. Martin 2007). Die Effektstärke dieser Verfahren liegt damit in dem Bereich, der für Propranolol angegeben wird.

Entspannung

Durch Entspannungsverfahren soll das allgemeine Aktivierungsniveau reduziert werden. Hintergrund ist, dass neben einer allgemeinen entspannenden Wirkung auch eine zentrale Dämpfung der Informationsverarbeitung erreicht werden soll (Andrasik 2004). Entspannung bewirkt jedoch nicht nur eine Verminderung von Hypervigilanz und Aufmerksamkeit. Durch Entspannung werden auch Angstzustände reduziert, was wiederum die Schmerztoleranz erhöht und zumindest den subjektiven Schmerzbericht reduziert. Den Entspannungsverfahren wird häufig eine präventive Funktion zur Verhinderung von Schmerzen zugesprochen; Patienten berichten jedoch auch über abortive Eigenschaften der Entspannung im akuten Schmerzzustand. Das Verfahren der progressiven Muskelentspannung besteht in einer schrittweisen An- und Entspannung verschiedener Muskelgruppen. Es ist darauf zu achten, dass regelmäßig und nicht etwa nur schmerzkontingent geübt wird und dass ein Transfer in den Alltag erfolgt.

Unter den Entspannungsverfahren ist die progressive Muskelrelaxation (PMR) für Ungeübte dem autogenen Training überlegen, weil sich Erfolge schneller einstellen und somit die Motivation hoch bleibt. Es gibt bislang wenige Studien, die explizit den Einsatz von PMR bei Migräne untersuchen. Trautmann und Kröner-Herwig setzten unter anderem PMR zur Behandlung von Kopfschmerzen bei Kindern ein (Trautmann u. Kröner-Herwig 2010). Sie fanden signifikante Effekte, die sich bei der Follow-up-Erhebung noch weiter steigerten. Allerdings wurde hier nicht zwischen verschiedenen Kopfschmerzarten differenziert, was die Aussagekraft einschränkt. Metaanalysen kommen übereinstimmend zu der Einschätzung, dass Entspannungsverfahren (meist die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson) im Mittel eine Reduktion der Migränehäufigkeit um 35–45 % erreichen (Penzien et al. 2005). Die Effektstärke dieser Verfahren liegt damit in dem Bereich, der für Propranolol angegeben wird. Die Therapieverfahren werden in der Migränebehandlung sowohl schmerzspezifisch (z.B. bei der PMR) als auch schmerzunspezifisch angewandt.

Kognitive Verhaltenstherapie

Die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) besteht aus kognitiven und verhaltenstherapeutischen Strategien. Kognitive Strategien sollen die Selbstwirksamkeit und Kontrollüberzeugung verbessern (French et al. 2000). Die KVT umfasst im Wesentlichen folgende Bausteine: Syndromedukation, Verbesserung der Selbstwahrnehmung, Modifikation schmerzbezogener Kognitionen, Modifikation sozialer Beeinträchtigung, Modifikation migränespezifischer dysfunktionaler Lebensstile (ausführliche Beschreibung der Behandlungsmodule bei Fritsche 2010). Verbesserungen bleiben bis zu 5 Jahre erhalten. Angaben zur differenziellen Wirksamkeit einzelner verhaltenstherapeutischer Verfahren – insbesondere der KVT – sind ► Tab. 55.7 zu entnehmen.

Tab. 55.7 Differenzielle Besserung (in Prozent und Effektstärke) der Migräneaktivität durch verhaltenstherapeutische Behandlungsverfahren.

Therapieverfahren	Verbesserung der Migräneaktivität (%)	Effektstärke
progressive Muskelrelaxation (PMR)	41	0,55
thermales Finger-Biofeedback (tBFB)	30	0,38
PMR + tBFB	33	0,40
muskuläres Biofeedback (EMG-BFB)	51	0,77
kognitive Verhaltenstherapie (KVT)	39	0,54
KVT + tBFB	38	0,37
Placebo-Medikament	9	0,16
keine Behandlung	5	0
Propranolol	44	–

Die Wirksamkeit psychologischer Therapie bei Migräne wird in mehreren Übersichtsarbeiten belegt (Andrasik 2004). Studien nach 2000 sind meist Beobachtungsstudien zur psychologischen Behandlung des Kopfschmerzes bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln bei Migräne (Andrasik et al. 2009), Überprüfung additiver Effekte bei der Kombination Verhaltenstherapie und Pharmakologie (Holroyd et al. 2010), Behandlung von Komorbiditäten (Smitherman et al. 2008), Erfolgsprädiktorensuche (Holroyd u. Drew 2006), Überprüfung kosteneffektiver Applikationen unter Einsatz neuer Medien (Sorbi et al. 2007), Selbsthilfe durch Migränepatienten (Merelle et al. 2008), Verhaltenstherapie bei Kindern mit Migräne (Lewis 2009) und vor allem zur multidisziplinären Behandlung (Gaul et al. 2011a).

Kombinierte pharmakologische und psychologische Therapie

Grazzi et al. kombinierten verhaltenstherapeutische Strategien in 8 Sitzungen (davon 4 Sitzungen PMR nach Jacobson, ab der 5. Sitzung zusätzlich EMG-Biofeedback) mit medikamentöser Prophylaxe bei Patienten mit transformierter Migräne bei Medikamentenübergebrauch während stationärer Entgiftung (Grazzi et al. 2002). Die medikamentöse Prophylaxe beinhaltete unter anderem die intravenöse Gabe von Bioarginin, die intramuskuläre Indometacin- oder Diazepamgabe sowie die parenterale Gabe von Neuroleptika und Kortikosteroiden. Die Studienergebnisse sprechen dafür, dass eine Kombinationstherapie bezüglich der Langzeiteffekte in Teilbereichen (Kopfschmerztage, Verbrauch von Analgetika) erfolgreicher ist als eine pharmakologische Therapie allein. Die neueste und einzige placebokontrollierte Kombinationsstudie zur Migräneprophylaxe verglich an insgesamt 232 Migränepatienten mit mindestens 3 Migränetagen pro Monat die Wirkung des Betablockers Propranolol mit einem verhaltenstherapeutischen Programm (PMR, Triggeridentifizierung und -management, Stressmanagement, teilweise auch Temperaturfeedback) sowie mit einer Kombination beider Therapien (Holroyd et al. 2010). Gleichzeitig wurde die medikamentöse Akuttherapie bei allen teilnehmenden Patienten optimiert. Nur die Kombinationstherapie führte zu einer Verbesserung im Vergleich zu einer reinen Optimierung der Akuttherapie.

► Empfehlungen

Behandlungsempfehlungen für die psychologische Therapie der Migräne:

1. Relaxation, thermales, vaskuläres und muskuläres Biofeedback sowie kognitive Verhaltenstherapie eignen sich zur präventiven Behandlung der Migräne in vergleichbarem Maße.
2. Die kognitive Verhaltenstherapie kann mit vorbeugender pharmakologischer Therapie kombiniert werden, um einen zusätzlichen Behandlungserfolg zu erzielen.
3. Statt in einem professionellen Setting (z. B. Klinik) kann die kognitive Verhaltenstherapie mit ähnlich gutem Erfolg durch das Internet oder durch geschulte Betroffene vermittelt werden.

Verfahren ohne Wirksamkeitsnachweis

Auch und gerade zur nicht medikamentösen prophylaktischen Therapie der Migräne werden zahlreiche Verfahren angeboten und beworben, für die keine kontrollierten Studien vorliegen. Über 80 % aller Migränepatienten haben Erfahrungen mit komplementären oder alternativen Therapieverfahren. Hauptsächlich motiviert die Patienten der Wunsch, nichts unversucht zu lassen und selbst gegen ihre Erkrankung aktiv zu werden, sowie der Wunsch nach nebenwirkungsfreier/armer Therapie solche Verfahren einzusetzen (Gaul et al. 2009). Für viele Verfahren kann keine Aussage zur Wirksamkeit gemacht werden, da Studien, die eine solche Beurteilung zulassen, nicht vorliegen. Andere Verfahren sind nach derzeitiger Datenlage unwirksam. Zu einigen Methoden liegen offene Studien vor, der Wirksamkeitsnachweis in kontrollierten Studien steht (noch) aus. Eine Arbeit untersuchte in einer Cross-over-Studie den Einfluss diätetischer Maßnahmen auf die Migräne nach vorheriger Bestimmung individueller Nahrungsmittelallergene und konnte signifikante Effekte einer Eliminationsdiät zeigen (Alpay et al. 2010). Zunehmend beschäftigen sich wissenschaftliche Studienansätze mit der Physiotherapie. Die derzeitige Datenlage belegt die Wirksamkeit von manualtherapeutischen Verfahren in der Migränetherapie jedoch noch nicht (Posadzki u. Ernst 2011). Der Zusammenhang zwischen einer Myoarthopathie der Kaumuskulatur (Synonym kraniomandibuläre Dysfunktion) und der Migräne bzw. der Kopfschmerzfrequenz von Migränepatienten wurde mehrfach gezeigt. Der Nachweis, dass eine Behandlung mit Aufbissschiene in der Therapie der Migräne tatsächlich wirksam ist, steht jedoch aus (Goncalves et al. 2010).

Weitere Verfahren mit fehlendem Wirksamkeitsnachweis sind (unvollständige Auflistung):

- alimentäre Diäten
- Augen-Laser-Akupunktur
- chiropraktische Therapie
- Kolonhydrotherapie
- Darmspülungen
- Entfernung von Amalgamfüllungen
- Frischzell-Therapie
- Fußreflexmassage
- Gebisskorrektur
- Hypnose
- hyperbare Sauerstofftherapie
- Hysterektomie
- lokale Injektionen in den Nacken oder die Kopfhaut
- Magnetfeldbehandlung
- Neuraltherapie
- Ozontherapie
- Psychoanalyse
- Psychophonie

- Sanierung vermeintlicher Pilzinfektionen des Darmes,
- Tonsillektomie

Besonderheiten für Österreich

- Triptane, auch Naratriptan, sind in Österreich rezeptpflichtig und nicht OTC.
- In Österreich wurden nahezu sämtliche Arzneimittel mit Ergotamintartrat aus dem Handel genommen (Ausnahme Synkapton). Bei Dihydroergotamin gibt es 2,5- und 5-mg-Tabletten sowie ein DHE-Intranasalspray.
- Valproinsäure ist in Österreich unter dem Handelsnahmen Convulex in oraler Form für die Migräneprophylaxe zugelassen.
- Naproxen ist rezeptpflichtig.
- Pestwurz und Mutterkraut sind nicht zugelassen bzw. nur über die internationale Apotheke beschaffbar.
- Auch Pizotifen und Methysergid sind nicht im Handel.
- Die Magnesium-Vitamin-B_2-Kombination ist als Migränepräparat nicht erhältlich.
- Topiramat ist für die Behandlung der chronischen Migräne noch nicht zugelassen.

Besonderheiten für die Schweiz

Während in der Vergangenheit die Krankenkassen in der Schweiz den Off-Label-Gebrauch verschiedenster prophylaktisch wirksamer Substanzen praktisch ausnahmslos unterstützten, werden zunehmend nur Substanzen rückerstattet, für die eine Indikation besteht.

Die Therapiekommission der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft (SKG) veröffentlicht periodisch überarbeitete Therapieempfehlungen auf ihrer Homepage www.headache.ch. Diese sind bis auf wenige Ausnahmen mit den Empfehlungen der DMKG/DGN vereinbar.

Redaktionskomitee

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Neurologische Klinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum (WKZ), Universitätsklinikum Essen
Prof. Dr. Stefan Evers, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster und Krankenhaus Lindenbrunn, Coppenbrügge
PD Dr. Stefanie Förderreuther, Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München
Dr. Tobias Freilinger, Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München
Dr. Günther Fritsche, Psychologische Schmerztherapie und WKZ, Neurologische Universitätsklinik Essen
Dr. Charly Gaul, Migräne- und Kopfschmerzklinik Königstein
Prof. Dr. Hartmut Göbel, Schmerzklinik Kiel
Prof. Dr. Gunther Haag, Michael-Balint-Klinik, Königsfeld
Dr. Axel Heinze, Schmerzklinik Kiel
Dr. Dagny Holle, Neurologische Klinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum (WKZ), Universitätsklinikum Essen
Dr. Tim Jürgens, Klinik für Neurologie und Institut für Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
Prof. Dr. Zaza Katsarava, Neurologische Klinik, Evangelisches Krankenhaus Unna
Prof. Dr. Peter Kropp, Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universität Rostock
Prof. Dr. Volker Limmroth, Neurologische Klinik, Krankenhaus Köln-Merheim
Dr. Volker Malzacher, Reutlingen (für den BDN)
Dr. Martin Marziniak, Abteilung für entzündliche Erkrankungen des Nervensystems und Neuro-Onkologie, Universitätsklinikum Münster
Prof. Dr. Arne May, Klinik für Neurologie und Institut für Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
Dr. Uwe Meier, Neurologe, Grevenbroich (für den BDN)
PD Dr. Mark Obermann, Neurologische Klinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum (WKZ), Universitätsklinikum Essen
PD Dr. Ruth Ruscheweyh, Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München
Prof. Dr. Andreas Straube, Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Für die Schweiz:

PD Dr. Peter Sandor, RehaClinic, Kantonsspital Baden AG, Baden
Dr. Andreas Gantenbein, Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich

Für Österreich:

PD Dr. Christian Lampl, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz
Dr. Gregor Brössner, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck

Federführend: Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Neurologische Klinik und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum (WKZ), Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen
E-Mail: hans.diener@uni-duisburg-essen.de

Redaktion: C. Gaul und D. Holle

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

Es handelt sich um eine gemeinsame Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), des Berufsverbandes der Neurologen (BDN), der Deutschen Gesellschaft für Psychologische Schmerztherapie und -Forschung (DGPSF), der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) und der Schweizer Kopfwehgesellschaft (SKG).

Finanzierung der Leitlinie: Diese Leitlinie entstand ohne Finanzierung durch Dritte

Literatur

- Ahonen K, Hamalainen M, Rantala H et al. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. Neurology 2004; 62: 883–887
- Ahonen K, Hamalainen ML, Eerola M et al. A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. Neurology 2006; 67: 1135–1140
- Allais G, De Lorenzo C, Airola G et al. [Dexketoprofen trometamol in the treatment of acute migraine attack]. Minerva Med 2000; 91: 153–159
- Alpay K, Ertas M, Orhan EK et al. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. Cephalalgia 2010; 30: 829–837
- Andersson PG, Hansen JH, Hansen PE et al. Prophylactic treatment of classical and non-classical migraine with metoprolol – a comparison with placebo. Cephalagia 1983; 3: 207–212
- Andrasik F. Behavioral treatment of migraine: current status and future directions. Expert Rev Neurother 2004; 4: 403–413
- Andrasik F. Biofeedback in headache: an overview of approaches and evidence. Cleve Clin J Med 2010; 77 (Suppl. 3): S72–S76
- Andrasik F, Buse DC, Grazzi L. Behavioral medicine for migraine and medication overuse headache. Curr Pain Headache Rep 2009; 13: 241–248
- Antal A, Kriener N, Lang N et al. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. Cephalalgia 2011; 31: 820–828
- Apostol G, Cady RK, Laforet GA et al. Divalproex extended-release in adolescent migraine prophylaxis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache 2008; 48: 1012–1025
- Apostol G, Lewis DW, Laforet GA et al. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents: results of a stand-alone, long-term open-label safety study. Headache 2009a; 49: 45–53
- Apostol G, Pakalnis A, Laforet GA et al. Safety and tolerability of divalproex sodium extended-release in the prophylaxis of migraine headaches: results of an open-label extension trial in adolescents. Headache 2009b; 49: 36–44
- Aurora S, Dodick D, Turkel C et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia 2010; 30: 793–803
- Aurora SK, Kori SH, Barrodale P et al. Gastric stasis in migraine: more than just a paroxysmal abnormality during a migraine attack. Headache 2006; 46: 57–63
- Aurora SK, Silberstein SD, Kori SH et al. MAP0004, orally inhaled DHE: A randomized, controlled study in the acute treatment of migraine. Headache 2011; 51: 507–517
- Aurora SK, Winner P, Freeman MC et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-Week PREEMPT clinical program. Headache 2011; 51: 1358–1373
- Ayata C, Jin H, Kudo C et al. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. Ann Neurol 2006; 59: 652–661
- Baden EY, Hunter CJ. Intravenous dexamethasone to prevent the recurrence of benign headache after discharge from the emergency department: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. CJEM 2006; 8: 393–400
- Baker C. Double-blind evaluation of flunarizine and placebo in the prophylactic treatment of migraine. Headache 1987; 27: 288
- Bartsch T, Paemeleire K, Goadsby PJ. Neurostimulation approaches to primary headache disorders. Curr Opin Neurol 2009; 22: 262–268
- Bates D, Ashford E, Dawson R et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Neurology 1994; 44: 1587–1592
- Becker WJ on behalf of the Study Group. A placebo-controlled, dose-defining study of sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine. Cephalalgia 1995; 15 (Suppl. 14): 271–276
- Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metamizol (dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic

tension-type headache – a placebo-controlled study. Cephalalgia 2001; 21: 90–95
- Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ et al. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. Headache 2002; 42: 862–871
- Bigal ME, Kurth T, Santanello N et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. Neurology 2010; 74: 628–35
- Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression (or for chronic daily headaches) – clinical lessons. Headache 2006; 46 (Suppl. 3): S144–S146
- Bigal ME, Lipton RB, Cohen J et al. Epilepsy and migraine. Epilepsy Behav 2003; 4 (Suppl. 2): S13–S24
- Blumenfeld AM, Schim JD, Chippendale TJ. Botulinum toxin type A and divalproex sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. Headache 2008; 48: 210–220
- Bono G, Manzoni GC, Martucci N et al. Flunarizine in common migraine: Italian cooperative trial. II. Long- term follow-up. Cephalalgia 1985; 5 (Suppl. 2): 155–158
- Brandes J, Saper J, Diamond M et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. J Am Med Ass 2004; 291: 965–973
- Brandes JL, Kudrow D, Stark SR et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. J Am Med Ass 2007; 297: 1443–1454
- Brandes JL, Poole A, Kallela M et al. Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks. Cephalalgia 2009; 29: 1133–1148
- Breslau N, Davis GC, Shultz LR et al. Migraine and major depression: a longitudinal study. Headache 1994; 34: 387–393
- Breslau N, Lipton R, Stewart W et al. Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. Neurology 2003; 60: 1308–1312
- Breslau N, Schultz LR, Stewart WF et al. Headache and major depression. Is the association specific to migraine? Neurology 2000; 54: 308–313
- Briggs RS, Millac PA. Timolol in migraine prophylaxis. Headache 1979; 19: 379–381
- Brighina F, Palermo A, Aloisio A et al. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. Clin Neuropharmacol 2006; 29: 338–342
- Brighina F, Piazza A, Vitello G et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. J Neurol Sci 2004; 227: 67–71
- Bulut S, Berilgen MS, Baran A et al. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. Clin Neurol Neurosurg 2004; 107: 44–48
- Buring JE, Peto R, Hennekens CH. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. J Am Med Ass 1990; 264: 1711–1713
- Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against development of cutaneous allodynia. Ann Neurol 2004; 55: 19–26
- Busch V, Gaul C. Exercise in migraine therapy – is there any evidence for efficacy? A critical review. Headache 2008; 48: 890–899
- Bussone G, Cerbo R, Martucci N et al. Alpha-dihydroergocryptine in the prophylaxis of migraine: a multicenter double-blind study versus flunarizine. Headache 1999; 39: 426–431
- Cady R, Elkind A, Goldstein J et al. Randomized, placebo-controlled comparison of early use of frovatriptan in a migraine attack versus dosing after the headache has become moderate or severe. Curr Med Res Opin 2004; 20: 1465–1472
- Cady RK, Freitag FG, Mathew NT et al. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. Headache 2009; 49: 350–363
- Cady RK, Gutterman D, Saiers JA et al. Responsiveness of non-IHS-migraine and tension-type headache to sumatriptan. Cephalalgia 1997; 17: 588–590
- Cady RK, Schreiber CP, Porter JA et al. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. Headache 2011; 51: 21–32
- Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. Acad Emerg Med 1995; 2: 597–602
- Centonze V, Tesauro P, Magrone D et al. Efficacy and tolerability of flunarizine in the prophylaxis of migraine. Cephalalgia 1985; 2: 163–168
- Cete Y, Dora B, Ertan C et al. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department. Cephalalgia 2005; 25: 199–204
- Chabriat H, Danchot J, Grippon P et al. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study. Cephalalgia 1994; 14: 297–300
- Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Br Med J 1999; 318: 13–18
- Charlesworth B, Dowson A, Purdy A et al. Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. CNS Drugs 2003; 17: 653–667
- Chilson CN, Brown SJ. Role of botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of migraine headaches. Ann Pharmacother 2005; 39: 2081–2085

- Christie S, Göbel H, Mateos V et al. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. Eur Neurol 2002; 49: 20–29
- Clarke BM, Upton AR, Kamath MV et al. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. J Headache Pain 2006; 7: 341–346
- Coeytaux RR, Kaufman JS, Kaptchuk TJ et al. A randomized, controlled trial of acupuncture for chronic daily headache. Headache 2005; 45: 1113–1123
- Colman I, Brown MD, Innes GD et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. Br Med J 2004; 329: 1369–1373
- Connelly M, Rapoff MA, Thompson N et al. Headstrong: a pilot study of a CD-ROM intervention for recurrent pediatric headache. J Pediatr Psychol 2006; 31: 737–747
- Conway S, Delplanche C, Crowder J et al. Botox therapy for refractory chronic migraine. Headache 2005; 45: 355–357
- Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. Randomized, placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. Ann Emerg Med 1995; 26: 541–546
- Cortelli P, Allais G, Tullo V et al. Frovatriptan versus other triptans in the acute treatment of migraine: pooled analysis of three double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian studies. Neurol Sci 2011; 32 (Suppl. 1): S95–S98
- Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Arch Neurol 1979; 36: 695–699
- Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant drugs. Neurology 1976; 26: 121–127
- Cuijpers P, van Straten A, Andersson G. Internet-administered cognitive behavior therapy for health problems: a systematic review. J Behav Med 2008; 31: 169–177
- Cunnington M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? Headache 2009; 49: 1414–1422
- D'Amato CC, De Marco N, Pizza V. Migraine with and without aura as same or two different disorders: clinical evidence and response to flunarizine. Headache Quarterly 1996; 7: 43–47
- Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. Cephalalgia 1993; 13: 117–123
- Dahlöf C, Cady R, Poole AC et al. Speed of onset and efficacy of sumatriptan fast-disintegrating/rapid release tablets: results of two replicate randomised, placebo-controlled studies. Headache Care 2004; 1: 277–280
- Damen L, Bruijn J, Verhagen AP et al. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. Cephalalgia 2006; 26: 497–505
- Darabaneanu S, Overath CH, Rubin D et al. Aerobic exercise as a therapy option for migraine: a pilot study. Int J Sports Med 2011; 32: 455–460
- Del Bene E, Poggioni M, Garagiola U et al. Intramuscular treatment of migraine attacks using diclofenac sodium: a crossover clinical trial. J Int Med Res 1987; 15: 44–48
- Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (intranasal route of administration) for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012a; 2: CD009663
- Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012b; 2: CD008615
- Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (rectal route of administration) for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012c; 2: CD009664
- Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012d; 2: CD009665
- Derry S, Moore RA and McQuay HJ. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2010; 11: CD008040
- Diamond M, Hettiarachchi J, Hilliard B et al. Effectiveness of eletriptan in acute migraine: primary care for Excedrin nonresponders. Headache 2004; 44: 209–216
- Diamond S, Freitag FG. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. Headache Quarterly Current Treatment and Research 1993; 4: 169–172
- Dib M, Massiou H, Weber M et al. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. Neurology 2002; 58: 1660–1665
- Diener H. Eletriptan in migraine. Exp Rev Neurotherapeutics 2005; 5: 43–54
- Diener H, Dodick D, Aurora S et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia 2010; 30: 804–814
- Diener H, Fritsche G, Obermann M et al. Therapie der Migräne. In: Diener H, Putzki N, Berlit P et al., Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme; 2008: 579–595
- Diener H, Rahlfs V, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. Eur Neurol 2004a; 51: 89–97
- Diener HC. Efficacy and tolerability of flunarizine and propranolol in the prophylactic treatment of migraine. Cephalalgia 1999a; 19: 374
- Diener HC. Flunarizine for migraine prophylaxis. In: Diener HC, ed. Drug Treatment of Migraine and Other Headaches. Basel: Karger; 2000: 269–278
- Diener HC for the ASASUMAMIG Study Group. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-

blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. Cephalalgia 1999b; 19: 581–588
- Diener HC, Agosti R, Allais G et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2007a; 6: 1054–1062
- Diener HC, Bussone G, de Liano H et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. Cephalalgia 2004b; 24: 947–954
- Diener HC, Bussone G, Van Oene J et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2007b; 27: 814–823
- Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A et al. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. Cephalalgia 2009; 29: 921–927
- Diener HC, Gendolla A, Gebert I et al. Almotriptan in migraine patients who respond poorly to oral sumatriptan: a double-blind, randomized trial. Headache 2005a; 45: 874–882
- Diener HC, Hartung E, Chrubasik J et al. A comparative study of acetylsalicyclic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomised, controlled, double-blind, parallel group phase III study. Cephalalgia 2001; 21: 140–144
- Diener HC, Jansen JP, Reches A et al. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. Eur Neurol 2002; 47: 99–107
- Diener HC, Peil H and Aicher B. The efficacy and tolerability of a fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol, and caffeine in patients with severe headache: a post-hoc subgroup analysis from a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. Cephalalgia 2011; 31: 1466–1476
- Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L et al. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. Cephalalgia 2005b; 25: 776–787
- Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J et al. Efficacy and safety of 6.25 mg t. i.d. feverfew CO2-extract (MIG–99) in migraine prevention – a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. Cephalalgia 2005c; 25: 1031–1041
- Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C et al. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol 2004c; 251: 943–950
- Dodick D, Brandes J, Elkind A et al. Speed of onset, efficacy and tolerability of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. CNS Drugs 2005; 19: 125–136
- Dodick DW, Freitag F, Banks J et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. Clin Ther 2009; 31: 542–59
- Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH et al. Botulinum toxin type a for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. Headache 2005; 45: 315–324
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache 2010; 50: 921–936
- Donaldson D, Sundermann R, Jackson R et al. Intravenous dexamethasone vs placebo as adjunctive therapy to reduce the recurrence rate of acute migraine headaches: a multicenter, double-blinded, placebo-controlled randomized clinical trial. Am J Emerg Med 2008; 26: 124–130
- Dowson A, Massiou H, Lainez J et al. Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset. Headache 2004; 44: 318–322
- Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. Circulation 2008; 117: 1397–1404
- Drummond-Lewis J, Scher C. Propofol: a new treatment strategy for refractory migraine headache. Pain Med 2002; 3: 366–369
- Ekbom K. Alprenolol for migraine prophylaxis. Headache 1975; 15: 129–132
- Ekbom K, Zetterman M. Oxprenolol in the treatment of migraine. Acta Neurol Scand 1977; 56: 181–184
- Elenbaas RM, Iacono CU, Koellner KJ et al. Dose effectiveness and safety of butorphanol in acute migraine headache. Pharmacotherapy 1991; 11: 56–63
- Ellis GL, Delaney J, Dehart DA et al. The efficacy of metaclopramide in the treatment of migraine headache. Ann Emerg Med 1993; 22: 191–195
- Endres HG, Diener HC, Molsberger A. Role of acupuncture in the treatment of migraine. Expert Rev Neurotherapeutics 2007; 7: 1121–1134
- Engindeniz Z, Demircan C, Karli N et al. Intramuscular tramadol vs. diclofenac sodium for the treatment of acute migraine attacks in emergency department: a prospective, randomised, double-blind study. J Headache Pain 2005; 6: 143–148
- Ernst E. Homeopathic prophylaxis of headache and migraine. A systematic review. J Pain Symptom Manage 1999; 18: 353–357
- Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT1 agonists in pregnancy. Ann Pharmacother 2008; 42: 543–549
- Evers S. Controlled trials in pediatric migraine: crossover versus parallel group. Curr Pain Headache Rep 2007;

11: 241–244
- Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009; 16: 968–81
- Evers S, Kropp P, Pothmann R et al. Therapie idiopathischer Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter. Nervenheilkunde 2008; 27: 1127–1137
- Evers S, Rahmann A, Kraemer C et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology 2006; 67: 497–499
- Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J et al. Treatment of headache with botulinum toxin A. A review according to evidence-based medicine criteria. Cephalalgia 2002; 22: 699–710
- Fasmer OB. The prevalence of migraine in patients with bipolar and unipolar affective disorders. Cephalalgia 2001; 21: 894–899
- Ferrari MD. How to assess and compare drugs in the management of migraine: success rates in terms of response and recurrence. Cephalalgia 1999; 19 (Suppl. 23): 2–8
- Ferrari MD, James MH, Bates D et al. Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. Cephalalgia 1994; 14: 330–338
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Oral triptans (serotonin 5-HT1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet 2001; 358: 1668–1675
- Fiesseler FW, Shih R, Szucs P et al. Steroids for migraine headaches: a randomized double-blind, two-armed, placebo-controlled trial. J Emerg Med 2011; 40: 463–468
- Fiore M, Shields KE, Santanello N et al. Exposure to rizatriptan during pregnancy: post-marketing experience up to 30 June 2004. Cephalalgia 2005; 25: 685–688
- Forssman B, Lindblad CJ, Zbornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis. Headache 1983; 23: 188–190
- Fox A, Diamond M, Spierings E. Migraine during pregnancy: options for therapy. CNS Drugs 2005; 19 : 465–481
- Fox AW, Chambers CD, Anderson PO et al. Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. Headache 2002; 42: 8–15
- Freitag F, Collins S, Carlson H et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. Neurology 2002; 58: 1652–1659
- Freitag F, Diamond M, Diamond S et al. Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. Headache 2008a; 48: 921–930
- Freitag F, Smith T, Mathew N et al. Effect of early intervention with almotriptan vs placebo on migraine-associated functional disability: results from the AEGIS Trial. Headache 2008b; 48: 341–354
- Freitag FG, Diamond S, Diamond M et al. Botulinum toxin type A in the treatment of chronic migraine without medication overuse. Headache 2008c; 48: 201–209
- French DJ, Holroyd KA, Pinell C et al. Perceived self-efficacy and headache-related disability. Headache 2000; 40: 647–656
- Frettlöh J, Franz C, Jäkle C et al. Das Manual. In: Basler HD, Kröner-Herwig B, Hrsg. Psychologische Therapie bei Kopf- und Rückenschmerzen. München: Quintessenz; 1998
- Friedman BW, Corbo J, Lipton RB et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. Neurology 2005; 64: 463–468
- Friedman BW, Greenwald P, Bania TC et al. Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. Neurology 2007; 69: 2038–2044
- Friedman BW, Mulvey L, Esses D et al. Metoclopramide for acute migraine: a dose-finding randomized clinical trial. Ann Emerg Med 2011; 57: 475–482 e1
- Fritsche G. Migräne. In: Kröner-Herwig B, Frettlöh F, Klinger R, Nilges P, Hrsg. Schmerzpsychotherapie. Grundlagen, Diagnostik, Krankheitsbilder. Berlin: Springer; 2010: 381–403
- Gardner DM, Lynd LD. Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. Annf Pharmacother 1998; 32: 33–38
- Gaul C, Bromstrup J, Fritsche G et al. Evaluating integrated headache care: a one-year follow-up observational study in patients treated at the Essen headache centre. BMC Neurol 2011a; 11: 124
- Gaul C, Eismann R, Schmidt T et al. Use of complementary and alternative medicine in patients suffering from primary headache disorders. Cephalalgia 2009; 29: 1069–1078
- Gaul C, Holle D, Sandor P et al. [The value of „migraine surgery": Overview of the pathophysiological concept and current evidence]. Nervenarzt 2010; 81: 463–470
- Gaul C, van Doorn C, Webering N et al. Clinical outcome of a headache-specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment recommendations in a tertiary headache center: an observational study. J Headache Pain 2011b; 12: 475–483
- Gawel M, Aschoff J, May A et al. Zolmitriptan 5 mg nasal spray: efficacy and onset of action in the acute treatment of migraine – results from phase 1 of the REALIZE Study. Headache 2005; 45: 7–16
- Gawel M, Kreeft J, Simard D et al. Flunarizine in the treatment of migraine with and without aura. Canadian J Neurol Sci 1993; 20 (Suppl. 2): S54
- Geraud G, Keywood C, Senard J. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. Headache 2003; 43: 376–388
- Gillmann PK. Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): a review. Headache 2010; 50: 264–272

- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine – current understanding and treatment. N Engl J Med 2002; 346: 257–270
- Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. Lancet Neurol 2010; 9: 285–298
- Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G et al. Early vs. non-early intervention in acute migraine – ‚Act when Mild (AwM)'. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. Cephalalgia 2008; 28: 383–391
- Göbel H, Heinze A, Niederberger U et al. Efficcay of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Cephalalgia 2004; 24: 888–893
- Goldstein J, Hoffman HD, Armellino JJ et al. Treatment of severe, disabling migraine attacks in an over-the-counter population of migraine sufferers: results from three randomized placebo-controlled studies of the combination of acetaminophen, aspirin and caffeine. Cephalalgia 1999; 19: 684–691
- Goldstein J, Ryan R, Jiang K et al. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg vs sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. Headache 1998; 38: 737–747
- Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. Headache 2005; 45: 973–982
- Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. Headache 2006a; 46: 444–453
- Goldstein J, Tiseo PT, Albert KS et al. Eletriptan in migraine patients reporting unsatisfactory response to rizatriptan. Headache 2006b; 46: 1142–1150
- Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973; 36: 684–690
- Goncalves DA, Bigal ME, Jales LC et al. Headache and symptoms of temporomandibular disorder: an epidemiological study. Headache 2010; 50: 231–241
- Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D et al. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. Headache 2002; 42: 483–490
- Griffith JD, Mycyk MB, Kyriacou DN. Metoclopramide versus hydromorphone for the emergency department treatment of migraine headache. J Pain 2008; 9: 88–94
- Gupta VK. Botulinum toxin – a treatment for migraine? A systematic review. Pain Med 2006; 7: 386–394
- Haag G, Diener HC, May A et al. Self-medication of migraine and tension-type headache: summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migrane und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft fur Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (OKSG) and the Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG). J Headache Pain 2011; 12: 201–217
- Haddock CK, Rowan AB, Andrasik F et al. Home-based behavioral treatments for chronic benign headache: a meta-analysis of controlled trials. Cephalalgia 1997; 17: 113–118
- Hall G, Brown M, Mo J et al. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. Neurology 2004; 62: 563–568
- Hämäläinen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: A randomized placebo-controlled study. Do children with migraine attacks respond to oral sumatriptan differently from adults? Neurology 1997; 48: 1100–1103
- Havanka-Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. Headache 1989; 29: 507–509
- Hedborg K, Muhr C. Multimodal behavioral treatment of migraine: an Internet-administered, randomized, controlled trial. Ups J Med Sci 2011; 116: 169–186
- Hoffert MJ, Couch JR, Diamond S et al. Transnasal butorphanol in the treatment of acute migraine. Headache 1995; 35: 65–69
- Holland S, Silberstein SD, Freitag F et al. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012; 78: 1346–1353
- Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. Br Med J 2010; 341: c4871
- Holroyd KA, Drew JB. Behavioral approaches to the treatment of migraine. Semin Neurol 2006; 26: 199–207
- Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. Headache 1991; 31: 333–340
- Jette N, Patten S, Williams J et al. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders – a national population-based study. Headache 2008; 48: 501–516
- Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T. Atenolol in migraine prophylaxis: a double-blind cross-over multicenter study. Headache 1987; 27: 372–374
- Johnson ES, Ratcliffe DM, Wilkinson M. Naproxen sodium in the treatment of migraine. Cephalalgia 1985; 5: 5–10
- Jones J, Pack S, Chun E. Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. Am J Emerg Med 1996; 14: 262–264
- Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG et al. Classic migraine: effective prophylaxis with metoprolol. Cephalalgia 1987; 7: 231–238
- Karabetsos A, Karachalios G, Bourlinou P et al. Ketoprofen versus paracetamol in the treatment of acute migraine.

Headache 1997; 37: 12–14
- Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R et al. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Cephalalgia 2000; 20: 233–243
- Kirthi V, Derry S, Moore RA et al. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2010; 4: CD008041
- Klapper J on behalf of the Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis Study Group. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. Cephalalgia 1997; 17: 103–108
- Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. Cephalalgia 1992; 12: 169–171
- Krusz JC, Scott V, Belanger J. Intravenous propofol: unique effectiveness in treating intractable migraine. Headache 2000; 40: 224–230
- Kudrow D, Thomas HM, Ruoff G et al. Valdecoxib for treatment of a single, acute, moderate to severe migraine headache. Headache 2005; 45: 1151–1162
- Kurth T. Migraine and ischaemic vascular events. Cephalalgia 2007; 27: 965–975
- Kurth T, Gaziano JM, Cook NR et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in men. Arch Intern Med 2007; 167: 795–801
- Kurth T, Gaziano JM, Cook NR et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. J Am Med Ass 2006; 296: 283–291
- Kurth T, Schürks M, Logroscino G et al. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. Br Med J 2008; 337: a636
- Lainez MJ, Freitag FG, Pfeil J et al. Time course of adverse events most commonly associated with topiramate for migraine prevention. Eur J Neurol 2007a; 14: 900–906
- Lainez MJ, Galvan J, Heras J et al. Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. Eur J Neurol 2007b; 14: 269–75
- Lampl C, Huber G, Adl J et al. Two different doses of amitriptyline ER in the prophylaxis of migraine: long-term results and predictive factors. Eur J Neurol 2009; 16: 943–948
- Lampl C, Katsarava Z, Diener HC et al. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1730–1732
- Lanteri-Minet M, Diaz-Insa S, Leone M et al. Efficacy of almotriptan in early intervention for treatment of acute migraine in a primary care setting: the START study. Int J Clin Pract 2010; 64: 936–943
- Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB et al. Co-morbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. Cephalalgia 2011; 31: 43–64
- Leinisch E, Evers S, Kaempfe N et al. Evaluation of the efficacy of intravenous acetaminophen in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled parallel group multicenter study. Pain 2005; 117: 396–400
- Lenaerts M, Bastings E, Sianard J et al. Sodium valproate in severe migraine and tension-type headache: an open study of long-term efficacy and correlation with blood levels. Acta Neurol Belg 1996; 96: 126–129
- Leniger T, Pageler L, Stude P et al. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. Headache 2005; 45: 42–46
- Leniger T, von den Driesch S, Isbruch K et al. Clinical characteristics of patients with comorbidity of migraine and epilepsy. Headache 2003; 43: 672–677
- Lewis D, Ashwal S, Hershey A et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2004; 63: 2215–2224
- Lewis DW, Winner P, Hershey AD et al. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. Pediatrics 2007; 120: 390–396
- Lewis KS. Chronic daily headaches in children and adolescents. Semin Pediatr Neurol 2009; 16: 31–33
- Linde K, Allais G, Brinkhaus B et al. Acupuncture for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev 2009; 1: CD001218
- Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev 2004; 2: CD003225
- Linde M, Mellberg A, Dahlof C. Subcutaneous sumatriptan provides symptomatic relief at any pain intensity or time during the migraine attack. Cephalalgia 2006; 26: 113–121
- Linder SL, Mathew NT, Cady RK et al. Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache 2008; 48: 1326–1336
- Lipton R, Goadsby P, Cady R et al. PRISM study: occipital nerve stimualtion for treatment-refractory migraine. Cephalalgia 2009a; 29 (Suppl. 1): 30 [abstract]
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology 2007; 68: 343–349
- Lipton RB, Dodick DW, Adelman JU et al. Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a placebo-controlled, crossover study. Cephalalgia 2009b; 29: 826–836
- Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. Lancet Neurol 2010; 9: 373–80
- Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM et al. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for

migraine. Neurology 2004; 63: 2240–2244
- Lipton RB, Hemelsky SW, Kolodner KN et al. Migraine, quality of life and depression. A population-based case-control study. Neurology 2000a; 55: 629–635
- Lipton RB, Stewart WF, Cady RK et al. Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: results of the Spectrum study. Headache 2000b; 40: 783–791
- Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE et al. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain – Three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Arch Neurol 1998; 55: 210–217
- Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. CNS Drugs 2003; 17: 1–7
- Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium(R)) in migraine. Headache 1981; 21: 235–239
- MacGregor EA, Brandes JL, Silberstein S et al. Safety and tolerability of short-term preventive frovatriptan: a combined analysis. Headache 2009; 49: 1298–1314
- MacGregor EA, Frith A, Ellis J et al. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. Neurology 2006; 67: 2159–2163
- MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K. Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. Cephalalgia 1993; 13: 124–127
- Magalhaes E, Menezes C, Cardeal M et al. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. Clin Neurol Neurosurg 2010; 112: 463–466
- Mannix LK, Savani N, Landy S et al. Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Headache 2007; 47: 1037–1049
- Manzoni GC, Bono G, Sacquegna T et al. Flunarizine in common migraine: Italian cooperative trial. I. Short- term results and responders' definition. Cephalalgia 1985; 5 (Suppl. 2): 149–153
- Massiou H, Serrurier D, Lasserre O et al. Effectiveness of oral diclofanac in the acute treatment of common migraine attacks: a double-blind study versus placebo. Cephalalgia 1991; 11: 59–63
- Mathew NT. Naratriptan: a review. Expert Opin Investig Drugs 1999; 8: 687–695
- Mathew NT, Rapoport A, Saper J et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. Headache 2001; 41: 119–128
- Maytal J, Young M, Shechter A et al. Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. Neurology 1997; 48: 602–607
- McArthur JC, Marek K, Pestronk A et al. Nifedipine in the prophylaxis of classic migraine: A crossover, double-masked, placebo-controlled study of headache frequency and side effects. Neurology 1989; 39: 284–286
- McDavis HL, Hutchison J, Frovatriptan Phase III Investigators. Frovatriptan – a review of overall clinical efficacy. Cephalalgia 1999; 19: 363–364
- McGrath PJ, Humphreys P, Keene D et al. The efficacy and efficiency of a self-administered treatment for adolescent migraine. Pain 1992; 49: 321–324
- McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. Pain 2004; 111: 77–83
- Melchart D, Linde K, Fischer P et al. Acupuncture for recurrent headaches: a systematic review of randomized controlled trials. Cephalalgia 1999; 19: 779–786
- Melchart D, Thormaehlen J, Hager S et al. Acupuncture versus placebo versus sumatriptan for early treatment of migraine attacks: a randomized controlled trial. J Intern Med 2003; 253: 181–188
- Merelle SY, Sorbi MJ, van Doornen LJ et al. Lay trainers with migraine for a home-based behavioral training: a 6-month follow-up study. Headache 2008; 48: 1311–1325
- Merikangas KR. Comorbidity of migraine and other conditions in the general population of adults in the United States. Cephalalgia 1991; 11 (Suppl. 11): 108–109
- Merikangas KR, Stevens DE. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders. Neurol Clin North Am 1997; 15: 115–123
- Migraine Nimodipine European Study Group (MINES). European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of common migraine (migraine without aura). Headache 1989; 29: 633–638
- Miner JR, Smith SW, Moore J et al. Sumatriptan for the treatment of undifferentiated primary headaches in the ED. Am J Emerg Med 2007; 25: 60–64
- Misra UK, Jose M, Kalita J. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo controlled trial. Postgrad Med J 2004; 80: 720–723
- Misra UK, Kalita J, Yadav RK. Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial. J Headache Pain 2007; 8: 175–179
- Mohammadianinejad SE, Abbasi V, Sajedi SA et al. Zonisamide versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind randomized clinical trial. Clin Neuropharmacol 2011; 34: 174–177
- Moon HS, Chu MK, Park JW et al. Frovatriptan is effective and well tolerated in Korean migraineurs: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Neurol 2010; 6: 27–32
- Mulleners WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. Cephalalgia 2008; 28: 585–597
- Nagy AJ, Gandhi S, Bhola R et al. Intravenous dihydroergotamine for inpatient management of refractory primary headaches. Neurology 2011; 77: 1827–1832

- Nanda RN, Johnson RH, Gray J et al. A double blind trial of acebutolol for migraine prophylaxis. Headache 1978; 18: 20–22
- Naumann M, So Y, Argoff CE et al. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008; 70: 1707–1714
- Nestoriuc Y, Martin A. Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. Pain 2007; 128: 111–127
- Nestoriuc Y, Martin A, Rief W et al. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. Appl Psychophysiol Biofeedback 2008; 33: 125–140
- Nestvold K, Kloster R, Partinen MSR. Treatment of acute migraine attack: naproxen and placebo compared. Cephalalgia 1985; 5: 115–119
- Newman LC, Lipton RB, Lay CL et al. A pilot study of oral sumatriptan as intermittent prophylaxis of menstruation-related migraine. Neurology 1998; 51: 307–309
- Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. Headache 2010; 50: 563–575
- Ng-Mak DS, Hu XH, Bigal M. Migraine treatment with rizatriptan and almotriptan: a crossover study. Headache 2009; 49: 655–662
- Nicolodi M, Sicuteri F. Relief of migraine attack with N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double blind comparison with placebo-theoretic implications. Cephalalgia 1996; 16: 372
- O´Quinn S, Ephross SA, Williams V et al. Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan: a prospective study. Arch Gynecol Obstet 1999; 263: 7–12
- Oedegaard KJ, Neckelmann D, Mykletun A et al. Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT Study. Cephalalgia 2006; 26: 1–6
- Olesen J, Bousser M-G, Diener H et al. The international classification of headache disorders, 2nd ed. Cephalalgia 2004a; 24 (Suppl. 1): 1–160
- Olesen J, Diener HC, Schoenen J et al. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Europ J Neurol 2004b; 11: 671–677
- Ottmann R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. Neurology 1994; 44: 2105–2110
- Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E et al. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. Headache 2005; 45: 144–152
- 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 1996; 16: 257–263
- Penzien DB, Andrasik F, Freidenberg BM et al. Guidelines for trials of behavioral treatments for recurrent headache, first edition: American Headache Society Behavioral Clinical Trials Workgroup. Headache 2005; 45 (Suppl. 2): S110–S132
- Peroutka S, Lyon J, Swarbrick J et al. Efficacy of diclofenac sodium softgel 100 mg with or without caffeine 100 mg in migraine without aura: a randomized, double-blind, crossover study. Headache 2004; 44: 136–141
- Petri S, Tolle T, Straube A et al. Botulinum toxin as preventive treatment for migraine: a randomized double-blind study. Eur Neurol 2009; 62: 204–211
- Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M et al. The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis – a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. Cephalalgia 2002; 22: 523–532
- Pfaffenrath V, Fendrich K, Vennemann M et al. Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. Cephalalgia 2009; 29: 48–57
- Pfaffenrath V, Oestereich W, Haase W. Flunarizine (10 and 20 mg) i. v. versus placebo in the treatment of acute migraine attacks: a multi-centre double-blind study. Cephalalgia 1990; 10: 77–81
- Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine - a double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 1996; 16: 436–440
- Posadzki P, Ernst E. Spinal manipulations for the treatment of migraine: a systematic review of randomized clinical trials. Cephalalgia 2011; 31: 964–970
- Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: the utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations. Neurology 1994; 44: 1353–1354
- Rabbie R, Derry S, Moore RA et al. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2010; 10: CD008039
- Radat F, Creac'h C, Swendsen JD et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. Cephalalgia 2005; 25: 519–522
- Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. Headache 2009; 49: 79–89
- Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Dipyrone for acute primary headaches. Cochrane Database Syst Rev 2007; 2: CD004842
- Rapoport A, Ryan R, Goldstein J et al. Dose range-finding studies with frovatriptan in the acute treatment of migraine. Headache 2002; 42 (Suppl. 2): S74–S83
- Reuter U, Del Rio MS, Diener HC et al. Migraines with and without aura and their response to preventive therapy with topiramate. Cephalalgia 2010; 30: 543–551

- Ross-Lee L, Heazlewood V, Tyrer JH et al. Aspirin treatment of migraine attacks: plasma drug level data. Cephalalgia 1982; 2: 9–14
- Rowe BH, Colman I, Edmonds ML et al. Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse in acute migraine headache. Headache 2008; 48: 333–340
- Ryan R, Elkind A, Baker CC et al. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. Neurology 1997; 49: 1225–1230
- Ryan R, Geraud G, Goldstein J et al. Clinical efficacy of frovatriptan: placebo-controlled studies. Headache 2002; 42 (Suppl. 2): 84–92
- Salazar G, Fragoso M, Vergez L et al. Metoclopramide as an analgesic in severe migraine attacks: an open, single-blind, parallel control study. Recent Pat CNS Drug Discov 2011; 6: 141–145
- Sances G, Granella F, Nappi R et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. Cephalalgia 2003; 23: 197–205
- Sances G, Martignoni E, Fioroni L et al. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. Headache 1990; 30: 705–709
- Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. Neurology 2005; 64: 713–715
- Saper J, Dahlof C, So Y et al. Rofecoxib in the acute treatment of migraine: a randomized controlled clinical trial. Headache 2006; 46: 264–275
- Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. Cephalalgia 2011; 31: 271–285
- Sargent JD, Baumel B, Peters K et al. Aborting a migraine attack: naproxen sodium v ergotamine plus caffeine. Headache 1988; 28: 263–266
- Savi L, Omboni S, Lisotto C et al. A double-blind, randomized, multicenter, Italian study of frovatriptan versus rizatriptan for the acute treatment of migraine. J Headache Pain 2011; 12: 219–226
- Scharff L, Marcus DA. Interdisciplinary outpatient group treatment of intractable headache. Headache 1994; 34: 73–78
- Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. Curr Opin Neurol 2005; 18: 305–310
- Schoenen J, Allena M, Magis D. Neurostimulation therapy in intractable headaches. Handb Clin Neurol 2010; 97: 443–450
- Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. High-dose power riboflavin as a novel prophylactic antimigraine therapy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Cephalalgia 1997; 17: 244
- Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis - A randomized controlled trial. Neurology 1998; 50: 466–470
- Schrader H, Stovner LJ, Helde G et al. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomized, placebo controlled, crossover study. Br Med J 2001; 322: 19–22
- Schulman E, Dermott K. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. Headache 2003; 43: 729–733
- Schwedt TJ. Neurostimulation for primary headache disorders. Curr Neurol Neurosci Rep 2009; 9: 101–107
- Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. Cephalalgia 2008; 28: 531–540
- Sclar DA, Robison LM, Skaer TL. Concomitant triptan and SSRI or SNRI use: a risk for serotonin syndrome. Headache 2007; 48: 126–129
- Seeburger JL, Taylor FR, Friedman D et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan for the treatment of acute migraine in sumatriptan non-responders. Cephalalgia 2010; 31: 786–796
- Seng EK, Holroyd KA. Dynamics of changes in self-efficacy and locus of control expectancies in the behavioral and drug treatment of severe migraine. Ann Behav Med 2010; 40: 235–247
- Sheftell FD, Dahlof CG, Brandes JL et al. Two replicate randomized, double-blind, placebo-controlled trials of the time to onset of pain relief in the acute treatment of migraine with a fast-disintegrating/rapid-release formulation of sumatriptan tablets. Clin Ther 2005; 27: 407–417
- Shuhaiber S, Pastuszak A, Schick B et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to sumatriptan. Neurology 1998; 51: 581–583
- Shuhendler AJ, Lee S, Siu M et al. Efficacy of botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine headaches: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Pharmacotherapy 2009; 29: 784–791
- Silberstein S, Mathew N, Saper J et al. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. Headache 2000a; 40: 445–450
- Silberstein S, Saper J, Berenson F et al. Oxcarbazepine in migraine headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Neurology 2008; 70: 548–555
- Silberstein S, Tepper S, Brandes J et al. Randomized, placebo-controlled trial of rofecoxib in the acute treatment of migraine. Neurology 2004a; 62: 1552–1557
- Silberstein SD for the US Headache Consortium. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommitee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000b; 55: 754–763
- Silberstein SD, Armellino JJ, Hoffman HD et al. Treatment of menstruation-associated migraine with the nonprescription combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine: results from three randomized, placebo-

controlled studies. Clin Therap 1999; 21: 475–491
- Silberstein SD, Berner T, Tobin J et al. Scheduled short-term prevention with frovatriptan for migraine occurring exclusively in association with menstruation. Headache 2009; 49: 1283–1297
- Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C et al. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. Neurology 2004b; 63: 261–269
- Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. Headache 2005a; 45: 1317–1327
- Silberstein SP, Goadsby PB. Migraine: preventive treatment. Cephalalgia 2002; 22: 491–512
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012; 78: 1337–1345
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache 2007; 47: 170–180
- Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM et al. Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Mayo Clin.Proc. 2005b; 80: 1126–1137
- Sjastaad O, Stenrud P. Clinical trial of a beta-receptor blocking agent (LB46) in migraine prophylaxis. Acta Neurol Scand 1972; 48: 124–128
- Slater SK, Nelson TD, Kabbouche MA et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover, add-on study of CoEnzyme Q10 in the prevention of pediatric and adolescent migraine. Cephalalgia 2011; 31: 897–905
- Smitherman TA, Maizels M, Penzien DB. Headache chronification: screening and behavioral management of comorbid depressive and anxiety disorders. Headache 2008; 48: 45–50
- Soerensen PS, Hansen K, Olesen J. A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. Cephalalgia 1986; 6: 7–14
- Sorbi MJ, Mak SB, Houtveen JH et al. Mobile Web-based monitoring and coaching: feasibility in chronic migraine. J Med Internet Res 2007; 9: e38
- Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJK et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. Headache 1991; 31: 650–657
- Stark S, Spierings ELH, McNiel S et al. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. Headache 2000; 40: 513–520
- Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AWC. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. Cephalalgia 1997; 17: 109–112
- Steiner TJ, Joseph R, Hedman C et al. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel group comparison with placebo and dose-ranging follow-up. Headache 1988; 28: 15–23
- Stellar S, Ahrens S, Meibohm AR et al. Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. Jama 1984; 252: 2576–2580
- Stensrud P, Sjaastad O. Comparative trial of Tenormin (atenolol) and Inderal (propranolol) in migraine. Headache 1980; 20: 204–207
- Stovner L, Hagen K, Jensen R et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia 2007; 27: 193–210
- Suthisisang CC, Poolsup N, Suksomboon N et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. Headache 2010; 50: 808–818
- Teepker M, Hotzel J, Timmesfeld N et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. Cephalalgia 2010; 30: 137–144
- Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS et al. A prospective, double-blind study of metaclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. Ann Emerg Med 1990; 19: 1083–1087
- Tepper SJ, Cochran A, Hobbs S et al. Sumatriptan suppositories for the acute treatment of migraine. Int J Clin Pract 1998; 52: 31–35
- Tfelt-Hansen PC. Published and not fully published double-blind, randomised, controlled trials with oral naratriptan in the treatment of migraine: a review based on the GSK Trial Register. J Headache Pain 2011; 12: 399–403
- Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks – a review of controlled clinical trials. Cephalalgia 1993; 13: 238–244
- Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ et al. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared to oral sumatriptan for migraine. Lancet 1995; 346: 923–926
- Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double-blind study. Cephalalgia 1984; 4: 107–111
- Tfelt-Hansen P, Ryan RE. Oral therapy for migraine: comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. Neurology 2000; 55 (Suppl. 2): S19–S24
- Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kanagasneimi P et al. Timolol versus propranolol versus placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. Acta Neurol Scand 1984; 69: 1–8
- Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Headache 1998; 38: 748–755
- The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal antiinflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. Cephalalgia 1999; 19: 232–240

- The Multinational Oral Sumatriptan Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. Eur Neurol 1991; 31: 314–322
- The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. N Engl J Med 1991; 325: 316–321
- Tokola RA. The effect of metoclopramide and prochlorperazine on the absorption of effervescent paracetamol in migraine. Cephalalgia 1988; 8: 139–147
- Trautmann E, Kröner-Herwig B. A randomized controlled trial of Internet-based self-help training for recurrent headache in childhood and adolescence. Behav Res Ther 2010; 48: 28–37
- Tronvik E, Stovner LJ, Helde G et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker. A randomized controlled trial. J Am Med Ass 2002; 289: 65–69
- Tulunay FC, Ergun H, Gulmez SE et al. The efficacy and safety of dipyrone (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study. Funct Neurol 2004; 19: 197–202
- Überall MA, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. Neurology 1999; 52: 1507–1510
- van de Ven LLM, Franke CL, Koehler PJ et al. Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study. Cephalalgia 1997; 17: 596–599
- Varkey E, Cider A, Carlsson J et al. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. Cephalalgia 2011; 31: 1428–1438
- Velentgas P, Cole JA, Mo J et al. Severe vascular events in migraine patients. Headache 2004; 44: 642–651
- Vickers A, Rees R, Zollman CE et al. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial. Br Med J 2004; 328: 744
- Volans GN. The effect of metoclopramide on the absorption of effervescent aspirin in migraine. Br J Clin Pharmacol 1975; 2: 57–63
- Waelkens J. Domperidone in the prevention of complete classical migraine. Br Med J 1982; 284: 944–944
- Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. Cephalalgia 1984; 4: 85–90
- Walach H, Haeusler W, Lowes T et al. Classical homeopathic treatment of chronic headaches. Cephalalgia 1997; 17: 119–126
- Walach H, Lowes T, Mussbach D et al. The long-term effects of homeopathic treatment of chronic headaches: 1 year follow up. Cephalalgia 2000; 20: 835–837
- Welch KMA, Mathew NT, Stone P et al. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. Cephalalgia 2000; 20: 687–695
- Whitmarsch TE, Coleston-Shields DM, Steiner TH. Double-blind randomized placebo-controlled study of homoeopathic prophylaxis of migraine. Cephalalgia 1997; 17: 600–604
- Winner P, Gendolla A, Stayer C et al. Topiramate for migraine prevention in adolescents: a pooled analysis of efficacy and safety. Headache 2006; 46: 1503–1510
- Winner P, Linder SL, Lipton RB et al. Eletriptan for the acute treatment of migraine in adolescents: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Headache 2007; 47: 511–518
- Winner P, Pearlman EM, Linder SL et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache 2005; 45: 1304–1312
- Winner P, Saper JR, Nett R et al. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine in adolescent migraineurs. Pediatrics 1999; 104: 694–695
- Wörz R, Reinhard-Benmalek B, Foeh M et al. Migraine prophylaxis with bisoprolol. Headache Quarterly 1992; 3: 64–72
- Yang CP, Chang MH, Liu PE et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. Cephalalgia 2011; 31: 1510–1521
- Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. J Headache Pain 2012; 13: 215–223
- Ziegler DK, Ellis DJ. Naproxen in prophylaxis of migraine. Arch Neurol 1985; 42: 582–584
- Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS et al. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. Arch Neurol 1987; 44: 486–489
- Ziegler DK, Hurwitz A, Preskorn S et al. Proporanolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine. Pharmacokinetic and therapeutic effects. Arch Neurol 1993; 50: 825–830

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie