

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

# Therapie der Migräne- attacke und Prophylaxe der Migräne

Entwicklungsstufe: S1

Federführend:

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

PD Dr. Charly Gaul, Königstein

Prof. Dr. Peter Kropp, Rostock

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit  
der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG)

## Version 1.2

Vollständig überarbeitet: Januar 2018

Online auf [www.dgn.org](http://www.dgn.org) seit: 26. April 2018

Ergänzung: 4. Oktober 2019

Verlängert am: 3. November 2020

Gültig bis: 31. Dezember 2022

Kapitel: Kopfschmerzen und andere Schmerzen

## Zitierhinweis

Diener H.-C., Gaul C., Kropp P. et al., Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

## Korrespondenz

[hans.diener@uni-duisburg-essen.de](mailto:hans.diener@uni-duisburg-essen.de)

## Im Internet

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.de](http://www.awmf.de)

### 10.12.2020 – Bitte beachten Sie folgende Korrektur

In den wichtigsten Empfehlungen zu „Prophylaxe der Migräne“ wurde auf S. 4 im folgenden Satz „Angiotensinrezeptorblocker“ auf „ACE-Hemmer“ korrigiert. Er lautet jetzt:  
*Ebenfalls wirksam, aber weniger gut untersucht sind der Betablocker Bisoprolol, ACE-Hemmer und Sartane.*

### 04.10.2019 – Bitte beachten Sie folgende Änderungen

Aufgrund des Artikels "Domperidon – Wirksamkeit der Sicherheitsmaßnahmen zur Minimierung von kardialen Risiken" der Arzneimittelkommission (Ausgabe 3, September 2019) wurden in der Leitlinie folgende Angaben ergänzt (siehe jeweils gelbe Markierungen):

S. 16 (Tabelle 2): *Tagesdosis bei Domperidon: maximal 30 mg*

S. 24: *Domperidon ist bei Kindern erst ab dem 12. Lebensjahr zugelassen.*

## Was gibt es Neues?

- [ Bei chronischer Migräne mit oder ohne Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln sind Topiramat und OnabotulinumtoxinA wirksam. Die Wirksamkeit anderer Substanzen zur Prophylaxe der chronischen Migräne ist nicht ausreichend belegt.
- [ Valproinsäure, Topiramat und Amitriptylin wurden in der Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Angesichts einer sehr hohen Placeborate konnte keine therapeutische Überlegenheit zu Placebo gezeigt werden.
- [ Der Verschluss eines offenen Foramen ovale bei Migräne mit Aura führt nicht zur Attackenfreiheit.

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

### Therapie der Migräneattacke

- [ Analgetika wie Acetylsalicylsäure und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) sind bei der Behandlung der Migräne wirksam. Leichtere und mittelstarke Migräneattacken sollten zunächst mit diesen Substanzen behandelt werden. Sie wirken auch bei einem Teil der Patienten mit schweren Migräneattacken.
- [ Die 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten (in alphabetischer Reihenfolge) Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken und sollten bei starken Kopf-

schmerzen und bei Migräneattacken, die nicht auf Analgetika oder NSAR ansprechen, eingesetzt werden.

- [ Sumatriptan subkutan ist die wirksamste Therapie akuter Migräneattacken.
- [ Eletriptan und Rizatriptan sind nach den Ergebnissen von Meta-Analysen die wirksamsten oralen Triptane.
- [ Die Kombination von Triptanen mit Naproxen ist wirksamer als die Monotherapie.
- [ Ergotamine sind zur Attackentherapie der Migräne wirksam. Allerdings ist die Wirksamkeit in prospektiven Studien schlecht belegt, und die Nebenwirkungen im Vergleich zu Triptanen und den anderen Akuttherapeutika sind erhöht. Sie sollten daher nicht mehr als Therapie der 1. Wahl eingesetzt werden.
- [ Triptane sind Mutterkornalkaloiden bezüglich der Wirksamkeit überlegen.
- [ Die Wirksamkeit der Medikamente zur Therapie akuter Migräneattacken ist höher, wenn diese früh in der Attacke eingenommen werden.
- [ Die Schwelle für die Entstehung von Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerz nach ICHD-3 liegt für Triptane bei  $\geq 10$  Einnahmetagen/Monat über mindestens 3 Monate.
- [ Antiemetika sind wirksam zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen in der Migräneattacke.
- [ Die Wirksamkeit nicht medikamentöser Verfahren wurde in der Therapie von akuten Migräneattacken nicht ausreichend untersucht.

### Prophylaxe der Migräne

- [ Bei häufigen Migräneattacken bzw. Migräneattacken mit ausgeprägten Beschwerden oder anhaltender Aura sollte neben der Vorbeugung durch Information und Verhaltensmodifikation eine medikamentöse Migräneprophylaxe angeboten werden.
- [ Die Auswahl eines Migräneprophylaktikums sollte sich an Attackenhäufigkeit (episodisch versus chronisch), Begleiterkrankungen und individuellen Bedürfnissen des Patienten orientieren.
- [ Die Wirkung der Betablocker Metoprolol und Propranolol, des Kalziumantagonisten Flunarizin und der Antikonvulsiva Topiramat und Valproinsäure und von Amitriptylin sind in der Migräneprophylaxe am besten durch randomisierte Studien belegt.
- [ Valproinsäure sollte nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Verhütungsmethode eingesetzt werden.
- [ Ebenfalls wirksam, aber weniger gut untersucht sind der Betablocker Bisoprolol, ACE-Hemmer und Sartane.
- [ 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.
- [ Regelmäßiger aerober Ausdauersport wird empfohlen.
- [ Bei Patienten mit einer Migräne und Einschränkung der Lebensqualität sollten Verfahren der psychologischen Schmerztherapie (Schmerzbewältigung, Stressmanagement, Entspannungsverfahren) eingesetzt werden.

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Überblick und Einführung</b> .....	<b>7</b>
1.1	Einführung.....	7
1.2	Definition.....	7
1.3	Epidemiologie .....	7
1.4	Diagnostik.....	8
<b>2</b>	<b>Medikamentöse Akuttherapie</b> .....	<b>9</b>
2.1	5-HT <sub>1B/1D</sub> -Agonisten (Triptane) .....	10
2.2	Mutterkornalkaloide .....	16
2.3	Antiemetika .....	16
2.4	Analgetika.....	19
2.5	Andere Substanzen zur Therapie der Migräneattacke .....	23
<b>3</b>	<b>Sondersituationen in der Akuttherapie</b> .....	<b>24</b>
3.1	Behandlung von Migräneattacken bei Kindern .....	24
3.2	Behandlung von Migräneattacken als Notfall.....	24
3.3	Behandlung von Migräneattacken in der Schwangerschaft .....	25
3.4	Behandlung der Migräneattacke bei menstrueller Migräne .....	26
3.5	Nicht medikamentöse Verfahren zur Akuttherapie der Migräneattacke .....	26
<b>4</b>	<b>Migräneprophylaxe</b> .....	<b>27</b>
4.1	Indikation zur medikamentösen Migräneprophylaxe.....	28
4.2	Substanzen zur Migräneprophylaxe.....	28
<b>5</b>	<b>Besondere Situationen der Migräneprophylaxe</b> .....	<b>36</b>
5.1	Prophylaxe der Migräne und komorbider Störungen.....	36
5.2	Prophylaxe der Migräne-Aura.....	38
5.3	Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen .....	38
5.4	Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft .....	38
5.5	Prophylaxe der menstruellen Migräne .....	39
<b>6</b>	<b>Praktische Aspekte der medikamentösen Migräneprophylaxe und unwirksame Medikamente</b> .....	<b>40</b>
6.1	Praktische Aspekte der medikamentösen Migräneprophylaxe.....	40
<b>7</b>	<b>Wahrscheinlich unwirksame Medikamente zur Migräneprophylaxe</b> .....	<b>41</b>
<b>8</b>	<b>Interventionelle Verfahren zur Migränetherapie</b> .....	<b>41</b>
8.1	Interventionelle und neuromodulierende Verfahren zur Migränetherapie .....	43
8.2	Invasive Neurostimulation .....	43
8.3	Nicht invasive Neurostimulation.....	44
<b>9</b>	<b>Nicht medikamentöse Verfahren zur Prophylaxe und psychologische Verfahren</b> .....	<b>45</b>
9.1	Nicht medikamentöse Verfahren zur Migräneprophylaxe .....	45
9.2	Psychologische Therapie der Migräne .....	48
<b>10</b>	<b>Verfahren ohne (bisherigen) Wirksamkeitsnachweis</b> .....	<b>54</b>
<b>11</b>	<b>Redaktionskomitee</b> .....	<b>55</b>
<b>12</b>	<b>Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten</b> .....	<b>57</b>

<b>13</b>	<b>Finanzierung der Leitlinie</b> .....	<b>58</b>
<b>14</b>	<b>Methodik der Leitlinienerstellung</b> .....	<b>58</b>
<b>15</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>59</b>
<b>16</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>91</b>
	16.1 Erklärung von Interessen: tabellarische Zusammenfassung.....	91

# 1 Überblick und Einführung

## 1.1 Einführung

Migräne ist mit einer Punktprävalenz von 20 % bei Frauen und 8 % bei Männern eine häufige Erkrankung. Daher sind Leitlinien für die Behandlung von Migräneattacken sowie die medikamentöse und verhaltensmedizinische Prophylaxe der Migräne von großer praktischer Bedeutung. Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der Behandlung akuter Migräneattacken und der medikamentösen und nicht medikamentösen Prophylaxe der Migräne. Die Leitlinie ist evidenzbasiert, berücksichtigt die klinischen Erfahrungen der Leitlinienautoren und ist eine Fortentwicklung der folgenden Leitlinien und Empfehlungen.

- [ Leitlinie Therapie der Migräne der DGN und der DMKG 2012 (1)
- [ Leitlinie der DMKG: Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne (2)
- [ EFNS Guideline 2009 (3)
- [ Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society 2012 (4, 5)
- [ Leitlinien der kanadischen Kopfschmerzgesellschaft (2012) (6).
- [ Leitlinien der französischen Kopfschmerzgesellschaft (2014) (7).

## 1.2 Definition

Bei der Migräne kommt es zu Attacken heftiger, häufig einseitiger pulsierend-pochender Kopfschmerzen, die bei körperlicher Betätigung an Intensität zunehmen (8). 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 %). Zeichen der Aktivierung des Parasympathikus finden sich bei bis zu 82% der Patienten, am häufigsten leichtes Augentränen (9). 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 (<https://www.ichd-3.org>). Bei Kindern sind die Attacken kürzer und können auch ohne Kopfschmerzen nur mit heftiger Übelkeit, Erbrechen und Schwindel einhergehen (10). Die Lokalisation der Kopfschmerzen ist häufiger bilateral. Begleitsymptome wie Photo- und Phonophobie können gelegentlich nur aus dem Verhalten abgeleitet werden.

## 1.3 Epidemiologie

Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzformen. Die 1-Jahres-Prävalenz der Migräne liegt zwischen 10 und 15 % (11–15). Vor der Pubertät beträgt die 1-Jahres-Prävalenz der Migräne 3–7 % (14, 16). Jungen und Mädchen sind in etwa gleich häufig betroffen. Die höchste Prävalenz

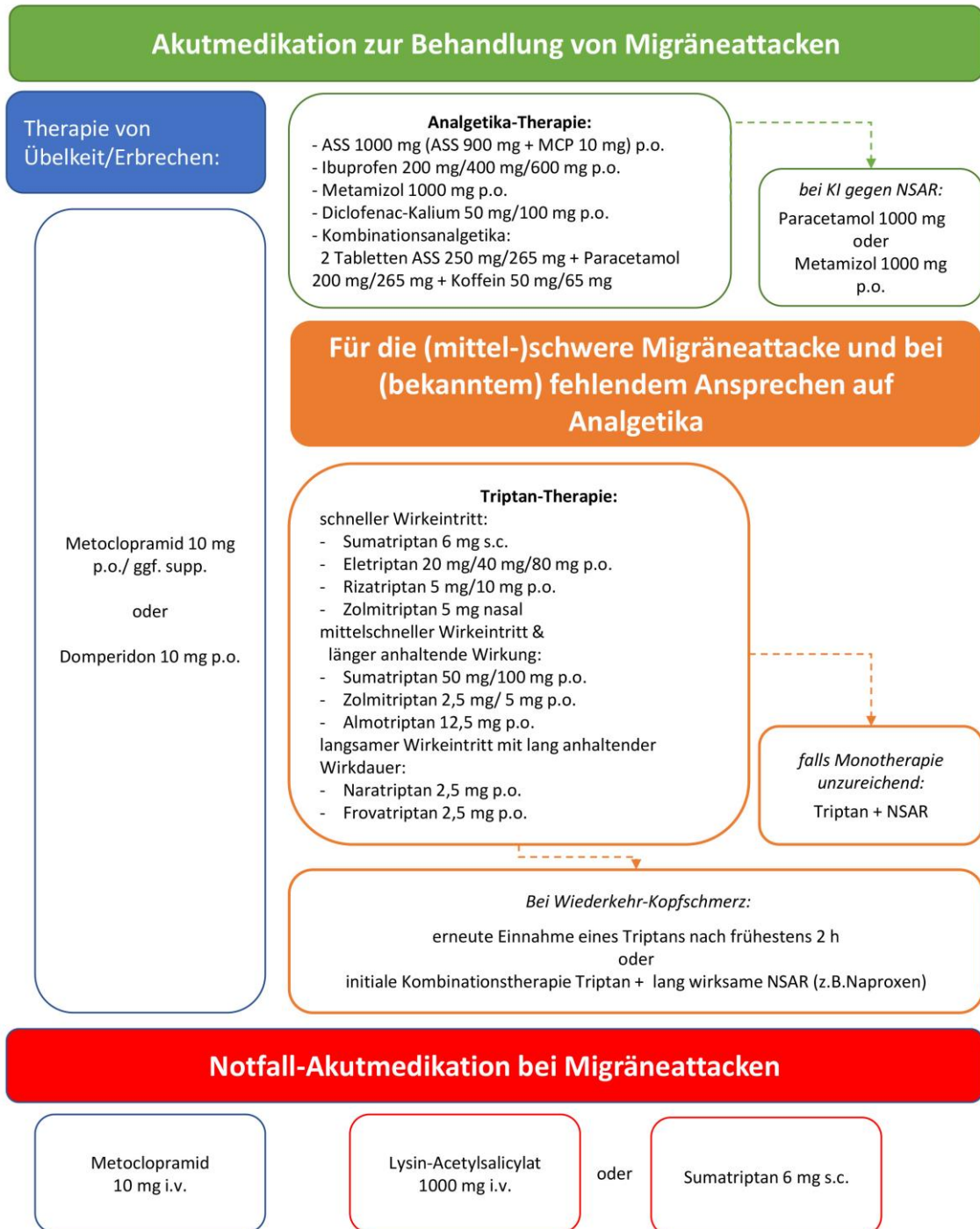
besteht zwischen dem 20. und dem 50. Lebensjahr. In dieser Lebensphase sind Frauen bis zu dreimal häufiger betroffen als Männer. Die Differenz in der Prävalenz zwischen beiden Geschlechtern ist mit ca. 30 Jahren am größten (17).

## 1.4 Diagnostik

Die Diagnose stützt sich auf die 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.

## 2 Medikamentöse Akuttherapie

Abbildung 1: Akutmedikation zur Behandlung von Migräneattacken



## 2.1 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten (Triptane)

### Empfehlungen

- [ Die 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten (in alphabetischer Reihenfolge) Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sind die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken und sollten bei starken Kopfschmerzen und bei Migräneattacken, die nicht auf Analgetika oder NSAR ansprechen, eingesetzt werden.
- [ Die Sumatriptan-subkutan-Injektion (6 mg) ist die wirksamste Therapie akuter Migräneattacken.
- [ Eletriptan und Rizatriptan sind nach den Ergebnissen von Meta-Analysen die wirksamsten oralen Triptane.
- [ Almotriptan und Eletriptan haben das beste Nebenwirkungsprofil.
- [ Naratriptan und Frovatriptan haben die längste Halbwertszeit.
- [ Die Kombination von Triptanen mit Naproxen ist wirksamer als die Monotherapie. Die zusätzlichen Therapieeffekte sind jedoch nicht groß. Nebenwirkungsraten sind bei kombinierter Therapie höher als bei Monotherapie.
- [ Ergotamin ist in der Akuttherapie der Migräne wirksam. Allerdings ist die Wirksamkeit in prospektiven Studien schlecht belegt, und die Nebenwirkungen sind im Vergleich zu Triptanen und anderen Akuttherapeutika erhöht. Sie sollten daher nicht mehr als Therapie der 1. Wahl eingesetzt werden.
- [ Triptane sind Mutterkornalkaloiden bezüglich der Wirksamkeit überlegen.
- [ Antiemetika sind in der Migräneattacke wirksam zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen.
- [ Die Wirksamkeit der Medikamente zur Therapie akuter Migräneattacken ist höher, wenn diese früh in der Attacke eingenommen werden.
- [ Die Schwelle für die Entstehung von Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerz nach ICHD-3 liegt für Triptane bei  $\geq 10$  Einnahmetagen/Monat.
- [ Die Wirksamkeit nicht medikamentöser Verfahren wurde in der Therapie von akuten Migräneattacken nicht ausreichend untersucht.

Die Serotonin-5-HT<sub>1B/1D</sub>-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 2 Stunden gegeben werden.

Triptane sind spezifische Migränemedikamente. Allerdings ist die Wirksamkeit von Triptanen nicht zur Diagnosestellung geeignet, da Triptane auch bei Migräne unwirksam und z.B. bei sekundären Kopfschmerzen wie einer Subarachnoidalblutung wirksam sein können (18).

Alle Triptane haben ihre Wirkung in großen placebokontrollierten Studien belegt. Die in klinischen Studien erhobenen Daten zur Wirksamkeit der oralen Triptane sind in großen Meta-Analysen zusammengefasst worden, sodass diese Studien hier nicht im Einzelnen referiert werden (19–24). Für die verschiedenen nicht oralen Applikationsformen von Sumatriptan liegen Cochrane-Analysen vor, die ebenfalls eine Wirksamkeit zeigen (25–28). Zolmitriptan als Nasenspray ist in seiner Wirkung durch placebokontrollierte Studien belegt (29–31); die Wirksamkeit von nasalem und oralem Zolmitriptan wurde außerdem in einer Cochrane-Analyse gezeigt (32).

Bei lange dauernden Migräneattacken kann nach Ende der erfolgreichen pharmakologischen Wirkung eines Migränemedikaments der Migränekopfschmerz wieder auftreten (Wiederkehrkopfschmerz oder „headache recurrence“). Wiederkehrkopfschmerz 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 (33). Dieses Problem ist bei den Triptanen häufiger als bei Ergotamintartrat oder bei Acetylsalicylsäure (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 (34).

Triptane mit einer längeren Halbwertszeit wie Frovatriptan und Naratriptan haben tendenziell etwas geringere Recurrence-Raten als solche mit kurzer Halbwertszeit (35). Allerdings ist ihre Wirksamkeit geringer. Ist die erste Gabe eines Triptans unwirksam, ist auch eine zweite Dosis meist ohne Wirkung, es sei denn, die erste Dosis wurde erbrochen. In diesen Fällen sollte als Ersatz ein Nicht-Opioid-Analgetikum eingesetzt werden.

Eine Übersicht über verfügbare Triptane gibt Tab. 1.

Tabelle 1

## Therapie der akuten Migräneattacke mit Triptanen

Triptane			
Wirkstoff	Dosierung und Applikationsweg	Nebenwirkungen (Auswahl)	Kontraindikationen (Auswahl)
<b>Sumatriptan</b>	50 oder 100 mg p.o. 25 mg Supp.* 10 oder 20 mg nasal 6 mg s.c.	Engegefühl im Bereich der Brust und des Halses, Parästhesien der Extremitäten, Kältegefühl	unzureichend behandelte Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, M. Raynaud, pAVK, TIA oder Schlaganfall, Schwangerschaft, Stillzeit, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, multiple vaskuläre Risikofaktoren, gleichzeitige Behandlung mit Ergotamin, innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen eines MAO-Hemmers  (für Rizatriptan: Dosisreduktion auf 5 mg bei Einnahme von Propranolol)
<b>Zolmitriptan</b>	2,5 oder 5 mg Tablette oder Schmelztbl. p.o. 5 mg nasal	bei Sumatriptan s.c. zudem: Lokalreaktion an der Injektionsstelle	
<b>Naratriptan†</b>	2,5 mg p.o.	NW bei Naratriptan, Almotriptan und Frovatriptan (etwas geringer im Vgl. zu Sumatriptan)	
<b>Rizatriptan</b>	5 oder 10 mg (Schmelz-)Tablette p.o.		
<b>Almotriptan†</b>	12,5 mg p.o.		
<b>Eletriptan</b>	20 oder 40 mg p.o.		
<b>Frovatriptan</b>	2,5 mg p.o.		

†in Deutschland ohne ärztliche Verordnung erhältlich (rezeptfrei; OTC [over the counter]),

\*Sumatriptan Supp in der Schweiz erhältlich.

### 2.1.1 Vergleich der Triptane

Die kürzeste Zeit bis zum Wirkungseintritt besteht für die subkutane Gabe von Sumatriptan (10 Minuten) (36). Orales Sumatriptan, Almotriptan und Zolmitriptan wirken nach 45–60 Minuten (21). 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 (in der Schweiz sind 80-mg-Tabletten erhältlich). Naratriptan und Frovatriptan benötigen bis zu 4

Stunden bis zum Wirkungseintritt (37). Zolmitriptan 5 mg als Nasenspray hat einen rascheren Wirkungseintritt als orales Zolmitriptan 2,5 mg (29).

Die Reduktion 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 %) (38). Sumatriptan-Nasenspray ist ebenso wirksam wie Sumatriptan-Tabletten (39, 40). Sumatriptan 25 mg 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, Rizatriptan und Zolmitriptan (20, 41), 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 (42). Nach 4 Stunden ist die Wirksamkeit mit der von Sumatriptan vergleichbar. Im mittleren Wirkungsbereich liegen Zolmitriptan 2,5 und 5 mg und Almotriptan 12,5 mg. Rizatriptan 10 mg ist etwas wirksamer als 100 mg Sumatriptan (43–45) und Almotriptan 12,5 mg (46). Eletriptan ist in einer Dosierung von 80 mg das effektivste orale Triptan (47). In einer Meta-Analyse zeigten Eletriptan 40 mg und Rizatriptan 10 mg die höchste Rate an Schmerzfreiheit nach 2 Stunden, Eletriptan zeigte zusätzlich die höchste Rate an Schmerzfreiheit über 24 Stunden (19).

Die Häufigkeit der Recurrence liegt bei den verschiedenen Triptanen zwischen 15 und 40 %. Bei der menstruellen Migräne zeigte Frovatriptan eine geringere Recurrence-Rate nach 2 Stunden als Rizatriptan und Almotriptan bei gleicher Wirksamkeit (48, 49). Ist ein Triptan bei 3 konsekutiv behandelten Attacken nicht wirksam, kann dennoch ein anderes Triptan wirksam sein (47, 50–52).

## 2.1.2 Vergleich der Triptane mit anderen Medikamenten zur Behandlung akuter Migräneattacken

### Empfehlungen

- [ Triptane waren für den Endpunkt „schmerzfrei nach 2 Stunden“ in den meisten randomisierten Studien wirksamer als Analgetika oder NSAR. In Meta-Analysen bestehen aber nur geringe Unterschiede in der Wirksamkeit (23).
- [ Triptane sind Mutterkornalkaloiden bezüglich der Wirksamkeit überlegen.

In Vergleichsstudien zwischen Triptanen und nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) und ASS ergaben sich für den primären Endpunkt folgende Ergebnisse:

- [ 50 mg Sumatriptan waren wirksamer als 1000 mg ASS, aber nicht als 400 mg Ibuprofen (53).
- [ Die Kombination von ASS, Paracetamol und Coffein war wirksamer als 50 mg Sumatriptan (54).

- [ Die Wirksamkeit der Kombination von 900 mg ASS und Metoclopramid war vergleichbar mit 100 mg Sumatriptan (55).
- [ Die Wirksamkeit der Kombination von 1000 mg Paracetamol und Coffein war vergleichbar mit 50 mg Sumatriptan (56).
- [ Die Wirksamkeit von 100 mg Diclofenac war vergleichbar mit 100 mg Sumatriptan (57).
- [ Rizatriptan 10 mg war Ibuprofen 400 mg überlegen (58).

Für die anderen Triptane liegen keine Vergleichsstudien vor. Bei ca. 60 % aller Non-Responder für NSAR sind allerdings Triptane wirksam (59). Sumatriptan 6 mg s.c. war geringgradig besser wirksam als 1000 mg ASS i.v., hatte aber mehr Nebenwirkungen (60).

Bei den ergotaminhaltigen Präparaten war in Vergleichsstudien Ergotamintartrat weniger wirksam als Sumatriptan (61), Rizatriptan (62), Eletriptan (63) und Almotriptan (64).

### 2.1.3 Kombinationen

#### Empfehlungen

- [ Die initiale Kombination eines Triptans mit einem lang wirkenden NSAR (z.B. Naproxen) wirkt besser als die einzelnen Komponenten und kann das Wiederauftreten der Migräneattacke zum Teil verhindern.
- [ Bei unzureichender Wirkung eines Triptans kann dieses mit einem rasch wirksamen NSAR kombiniert werden.
- [ Bei Patienten mit langen Migräneattacken und Recurrence bei Behandlung mit einem Triptan kann mit zeitlicher Latenz ein lang wirksames NSAR gegeben werden.

Dies ist am besten untersucht für die Kombination von Sumatriptan und Naproxen (65–67), deren Wirksamkeit auch in einer Cochrane-Analyse gezeigt wurde (68). Die NNT betrug 4,9, wenn der initiale Kopfschmerz mittelschwer oder schwer war, verglichen mit Placebo. Alternativ kann das NSAR auch zeitlich verzögert gegeben werden, hierzu liegen jedoch keine placebokontrollierten Studien vor. Die Kombination aus Naproxen und Sumatriptan ist auch wirksam bei Patienten mit „wahrscheinlicher“ Migräne gemäß IHS-Kriterien (69). Die Kombination von Rizatriptan und Paracetamol war hingegen nicht signifikant wirksamer als Rizatriptan alleine (70). Frovatriptan und Dexketoprofen in Kombination sind wirksamer als Frovatriptan allein (71). Die Gabe von Metoclopramid bessert nicht nur die vegetativen Begleitsymptome, sondern führt auch zu einer besseren Resorption und Wirkung von Sumatriptan (72).

## 2.1.4 Zeitpunkt der Einnahme der Triptane

### Empfehlung

- [ 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 (73–78). Um der Entwicklung eines Kopfschmerzes durch 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.

## 2.1.5 Nebenwirkungen und Sicherheit der Triptane

### Empfehlung

- [ Triptane sollten bei Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Krankheiten wie Angina pectoris, koronarer Herzkrankheit, nach Herzinfarkt, transienter ischämischer Attacke (TIA), Schlaganfall oder fortgeschrittener peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) nicht eingesetzt werden.

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 (79). Bei fast allen betroffenen Patienten lagen entweder eindeutige Kontraindikationen vor (z.B. vorbestehende koronare Herzkrankheit), oder die Diagnose einer Migräne war falsch. 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), was durch eine Review-Arbeit unterstützt wird (80). 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 (81, 82). Populationsbezogene Studien zeigen kein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse bei der Anwendung von Triptanen, verglichen mit Analgetika (83, 84). Dies fand sich auch in einer retrospektiven Analyse von Patienten mit Migräne mit Hirnstammaura und hemiplegischer Migräne (85). 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 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 (86–88).

## 2.2 Mutterkornalkaloide

### Empfehlungen

- [ Angesichts der schlechteren Wirkung und der vermehrten Nebenwirkungen sollten Ergotamine nur ausnahmsweise zur Behandlung akuter Migräneattacken eingesetzt werden.
- [ Patienten, die von der längeren Wirkdauer als die der Triptane profitieren, können Ergotamin weiter nehmen.

## 2.3 Antiemetika

Tabelle 2

### Antiemetika in der Therapie der akuten Migräneattacke

Antiemetika			
Wirkstoff	Dosierung und Applikationsweg	Nebenwirkungen (Auswahl)	Kontraindikationen (Auswahl)
Metoclopramid (z.B. Paspertin)	10 mg p.o. 10 mg rektal 10 mg i.m. oder i.v.	frühes dyskinetisches Syndrom, Unruhezustände	Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, Hyperkinesen, Epilepsie, Schwangerschaft, Prolaktinom
Domperidon (Motilium)	10 mg p.o. maximale Tagesdosis: 30 mg (Ergänzung vom 04.10.2019)	seltener als bei Metoclopramid	Kinder unter 12 Jahren und unter 35 kg KG, sonst siehe Metoclopramid, aber geringer ausgeprägt und seltener. QTc-Zeit-Verlängerung, Medikamente, welche die QTc-Zeit verlängern

## 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.
- [ Prokinetische und antiemetische Medikamente sollten nicht generell mit Analgetika oder Triptanen kombiniert, sondern zur gezielten Behandlung von starker Übelkeit oder Erbrechen eingesetzt werden (89).

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den charakteristischen Begleitsymptomen der Migräne. Pharmakokinetische Untersuchungen legten nahe, dass während Migräneattacken die Resorption von Analgetika wie Paracetamol (90) oder Acetylsalicylsäure (91) verzögert sein kann. Als Ursache wurde eine gestörte Magenperistaltik in der Migräneattacke angenommen (92). Daraus leitete sich das 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 ernüchternden Ergebnissen. In einem Cochrane Re-view konnte für die Kombination von Acetylsalicylsäure und Metoclopramid eine bessere Wirkung auf die Migränebegleitsymptome Übelkeit und Erbrechen nachgewiesen werden (93). Bei i.v. Gabe scheint Metoclopramid darüber hinaus eine 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 (94, 95).

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) (96). 50 mg Sumatriptan plus Metoclopramid 10 mg oral waren in einer doppelblinden Cross-over-Studie (n = 16) wirksamer als Sumatriptan 50 mg allein (72). In einer umfangreicheren Untersuchung (n = 118, 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 (97). 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 (98). 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 Migränebegleitsymptome Übelkeit und Erbrechen substanzial verbessert, die zusätzliche Gabe von Metoclopramid jedoch keinen zusätzlichen Effekt auf den Schmerz bewirkt (99).

Zur Wirksamkeit von Metoclopramid 10–20 mg i.v. in der Akuttherapie der Migräne wurden zahlreiche Fallserien oder Vergleichsstudien mit anderen Substanzen ohne Placebokontrolle durchgeführt, die durchweg zu positiven Ergebnissen kamen (100–104). Placebokontrollierte

Studien kamen jedoch zu widersprüchlichen Resultaten (105). In einer Studie (n = 50) war Metoclopramid 10 mg i.v. Placebo überlegen (106), in einer anderen Studie (n = 40) sowohl Placebo als auch Ibuprofen 600 mg oral (107). Hingegen war Metoclopramid 10 mg i.v. in einer Vergleichsstudie (n = 70) gegen Prochlorperazin und Placebo Letzterem ebenso wenig überlegen (108) wie in einer Vergleichsstudie (n = 113) gegen Magnesiumsulfat und Placebo (109). Auch Metoclopramid 10 mg i.m. war in einem Vergleich gegen Prochlorperazin und Placebo (n = 86) nicht besser wirksam als Placebo (110). In einer Vergleichsstudie war Metoclopramid bis zu 4 x 10 mg i.v. in den ersten beiden Stunden ähnlich wirksam wie 6 mg Sumatriptan s.c. (101). Dennoch kommt eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2004 insgesamt zu dem Schluss, dass Metoclopramid i.v. eine Therapieoption für die akute Migräneattacke in der Notfallsituation darstellt (111). Metoclopramid ist in Deutschland zugelassen für die symptomatische Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch akute Migräne hervorgerufen werden. Es kann mit oralen Schmerzmitteln verwendet werden, um die Resorption bei akuter Migräne zu fördern.

In einer kontrollierten Studie (n = 330) wurden Valproat 1000 mg vs. Metoclopramid 10 mg vs. Ketorolac 30 mg, jeweils intravenös appliziert, in der Notfallbehandlung der akuten Migräneattacke verglichen (112). Metoclopramid zeigte dabei eine signifikante Überlegenheit gegenüber beiden Vergleichssubstanzen für mehrere Endpunkte. Valproat war in der Notfallbehandlung weniger wirksam als Metoclopramid oder Ketorolac.

Die intravenöse Rehydrierung nach starkem Erbrechen durch Gabe von Flüssigkeit wird häufig in Notfallsituationen durchgeführt. In einer Post-hoc-Analyse wurden der Kurzzeiteffekt (1 h) und der Langzeiteffekt (24 h) zwischen Patienten mit (n = 112) und ohne Rehydrierung (n = 458) bei Gabe von Metoclopramid verglichen. Die zusätzliche Rehydrierung führte nicht zu einer Verbesserung der Schmerzparameter bei Patienten mit akuter Migräneattacke, die mit Metoclopramid behandelt wurden (113). Eine Rehydrierung kann allerdings bei erheblichem Flüssigkeitsverlust durch wiederholtes Erbrechen notwendig werden.

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 der Migräneattacke das Auftreten von Migränekopfschmerzen im Vergleich zu Placebo deutlich verringert werden konnte (94). 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 (95).

Für das Antiemetikum Dimenhydrinat liegen nur kleine Studien vor. Es wird bevorzugt bei Übelkeit in Verbindung mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen eingesetzt (114–118). Dimenhydrinat ist ein Salz aus Diphenhydramin und 8-Chlortheophyllin. Es hat sich in einer kontrollierten Studie bei zusätzlicher Gabe in der akuten Migräneattacke als nicht signifikant wirksam zur Behandlung der Übelkeit erwiesen (119).

## 2.4 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.
- [ Die Schwelle für die Entstehung von Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerz nach ICHD-3 liegt für Kombinationsanalgetika bei  $\geq 10$  Einnahmetagen/Monat, für Monoanalgetika bei  $\geq 15$  Einnahmetage/Monat.
- [ Opioid-Analgetika sollen in der Therapie akuter Migräneattacken nicht verwendet werden.

Etwa 80 % aller Patienten behandeln Kopfschmerzen mit (überwiegend verschreibungsfreien) Analgetika (120). Tab. 3 gibt einen Überblick über die aktuell empfohlenen Analgetika, NSAR und Coxibe zur Behandlung der akuten Migräneattacke.

**Tabelle 3**

**Analgetika/NSAR/COX-2-Inhibitoren mit nachgewiesener Wirksamkeit zur Akutbehandlung von Migräneattacken. Reihenfolge mit abnehmender Evidenz**

Wirkstoff oder Wirkstoffkombination	Kommentar
<b>Acetylsalicylsäure (ASS) (p.o.)</b> Einzeldosis: 900–1000 mg	ASS mit und ohne Metoclopramid
<b>Acetylsalicylsäure (ASS) (i.v.)</b> Einzeldosis: 1000 mg	i.v. Notfallmedikation mit und ohne Metoclopramid
<b>Ibuprofen (p.o.)</b> Einzeldosis: 200 mg, 400 mg und 600 mg	200 mg schwächer wirksam als 400 mg; flache Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen 400 und 600 mg Ibuprofen
<b>Phenazon</b> Einzeldosis: 1000 mg	kann bei Patienten mit Kontraindikationen für NSAR eingesetzt werden
<b>Diclofenac-Kalium (p.o.)</b> Einzeldosis: 12,5 mg, 25 mg Einzeldosis: 50 mg und 100 mg	sehr flache Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen 50 und 100 mg Diclofenac-Kalium; keine RCT für 12,5 u. 25 mg
<b>Acetylsalicylsäure (250 oder 265 mg) + Paracetamol (200 oder 265 mg) + Koffein (50 oder 65 mg)</b> Einzeldosis: 2 Tabletten der fixen Kombination	Schwelle für die Entstehung von Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerz nach ICHD-3 bei $\geq 10$ Einnahmetagen/Monat (Monoanalgetika $\geq 15$ Einnahmetagen/Monat)
<b>Diclofenac-Natrium (p.o.)</b> Einzeldosis: 50 mg, 100 mg	widersprüchliche Ergebnisse zur Wirksamkeit für 100 mg Diclofenac-Natrium

Wirkstoff oder Wirkstoffkombination	Kommentar
<b>Diclofenac-Natrium (i.m.)</b> Einzeldosis: 75 mg	nur offene bzw. verblindete Studie ohne Placebokontrolle
<b>Metamizol (p.o.)</b> Einzeldosis: 1000 mg	soweit eine andere Behandlung nicht in Frage kommt
<b>Metamizol (i.v.)</b> Einzeldosis: 1000 mg	i.v. Notfallmedikation mit und ohne Metoclopramid
<b>Paracetamol (p.o.)</b> Einzeldosis: 1000 mg	für 500 mg Paracetamol keine belastbare Evidenz der Wirksamkeit
<b>Paracetamol (i.v.)</b> Einzeldosis: 1000 mg	in einer kleineren RCT keine überlegene Wirksamkeit vs. Placebo
<b>Naproxen (p.o.)</b> Einzeldosis: 200 oder 250 mg Einzeldosis: 500 oder 825 mg	Naproxen 200–250 mg keine RCTs Vergleich vs. Placebo nur in drei kleineren, älteren RCTs
<b>Ketoprofen (p.o.)</b> Einzeldosis: 50, 100 oder 200 mg	offene Studien für Ketoprofen p.o.
<b>Ketoprofen (i.m.)</b> Einzeldosis: 100 mg	RCT ohne Placebokontrolle
<b>Dexketoprofen (p.o.)</b> Einzeldosis: 25 mg	offene, unkontrollierte Studie
<b>Celecoxib (p.o.)</b> Einzeldosis: 400 mg	RCT ohne Placebokontrolle

RCT = *Randomized Controlled Trial*

Analgetika liegen in verschiedenen Formulierungen vor, die dadurch bedingten pharmakokinetischen Profile können die therapeutische Effektivität beeinflussen. Brausetabletten führen mit einem schon außerhalb des Magens gelösten Wirkstoff zu einer schnelleren Absorption, schnellerer Schmerzreduktion und Funktionsherstellung. Da keine punktuell hohe Wirkstoffkonzentration an der Magenschleimhaut auftritt, besteht zudem eine höhere Verträglichkeit. Entsprechende Formulierungen sollten daher bevorzugt werden (121).

Ein aktualisierter Cochrane Review untersuchte die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure allein oder in Kombination mit einem Antiemetikum in der Akuttherapie der Migräne (122). Für die Einzeldosis von 500 mg ASS liegt keine Studie für eine Wirksamkeit in der Behandlung der Migräne vor. In 13 Studien (n = 4222) wurden ASS 900 mg oder ASS 1000 mg alleine oder in Kombination mit Metoclopramid 10 mg mit Placebo oder aktiven Vergleichssubstanzen, insbesondere Sumatriptan 50 mg oder 100 mg verglichen. Die NNT für 2 h Schmerzfremheit betrug 6,6 für Acetylsalicylsäure 1000 mg als Monotherapie und 6,2 in Kombination mit Metoclopramid. Sumatriptan 50 mg zeigte keine signifikant bessere Wirkung. Sumatriptan 100 mg war der

Kombination Acetylsalicylsäure mit Metoclopramid für 2 h Schmerzfreiheit signifikant überlegen. Acetylsalicylsäure bestätigt sich als effektiv in der Migräneakuttherapie, ähnlich wie Sumatriptan 50 mg oder 100 mg. Die Wirksamkeit der i.v. Formulierung von 1000 mg Lysin-Acetylsalicylat (60) bzw. von 900 mg in Kombination mit 10 mg Metoclopramid (123) zur Behandlung schwerer Migräneattacken wurde in placebokontrollierten randomisierten Studien nachgewiesen.

Auch Ibuprofen wurde in einem aktualisierten Cochrane Review hinsichtlich der Wirksamkeit in der akuten Migräneattacke allein oder in Kombination mit Antiemetika bewertet (124). Neun Studien (n = 4373 Attacken) verglichen Ibuprofen mit Placebo oder anderen aktiven Wirkstoffen. Die NNT für 2 h Kopfschmerzbesserung für Ibuprofen 400 mg vs. Placebo betrug 7,2. Brauselösungen von Ibuprofen 400 mg waren besser als Standardtabletten für den Parameter 1 h Kopfschmerzbesserung. Ibuprofen führt etwa bei der Hälfte der Patienten zur Schmerzlinderung, jedoch nur in einer Minorität zur kompletten Freiheit von Schmerz und Begleitsymptomen. Lösliche Formen führen zu einer schnelleren Schmerzlinderung. 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 (125). Für die Dosierungen von 800 mg und 1200 mg Ibuprofen liegen lediglich ältere Studien vor (126, 127), die den heutigen Anforderungen an eine RCT nicht genügen. Für Ibuprofen-Lysinat, einen auch in der Selbstmedikation häufig verwendeten Wirkstoff, liegen keine Kopfschmerz- oder Migränestudien vor.

In einem systematischen Cochrane Review wurde der Einsatz von Paracetamol und Ibuprofen bei speziellen Schmerzsituationen verglichen, einschließlich Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp. Ibuprofen war konsistent Paracetamol überlegen. Da keines der Medikamente für jeden Patienten wirksam ist, werden beide benötigt. Die häufige Praxis, Paracetamol als erstes Analgetikum einzusetzen, wird durch die Daten nicht gestützt, die Wirksamkeit von Paracetamol ist nicht ausreichend belegt (128). In einem aktualisierten Cochrane Review wurde die Wirksamkeit von Paracetamol alleine oder in Kombination mit einem Antiemetikum in der Akuttherapie der Migräne analysiert (129). 11 Studien (n = 2942) verglichen Paracetamol 1000 mg alleine oder in Kombination mit einem Antiemetikum, mit Placebo oder einer aktiven Vergleichssubstanz. Die NNT für 2h Schmerzfreiheit betrug 12. Die NNT von Paracetamol ist höher als bei anderen Analgetika. Es sollte daher nur bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Acetylsalicylsäure oder anderen NSARs in der Akuttherapie der Migräne erwogen werden. In einer kleineren RCT war 1000 mg Paracetamol i.v. einer Placebobehandlung nicht überlegen (130).

In der Selbstmedikation finden sich nach einer umfangreichen Studie (n = 1021) drei wesentliche Subgruppen von Patienten (131). 48,8 % der Patienten zeigen ein relativ junges Alter, leiden meist an Migräne und weisen die geringste Häufigkeit von Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerz auf. 29,5 % umfassen ältere Patienten, hauptsächlich ohne Migränekopfschmerzen. 21,7 % bilden eine Subgruppe mit hoher Behinderung, Schmerzen zusätzlich in mehreren Körperregionen und einem Anteil von Medikamenten-Übergebrauch-Kopfschmerz von 73 % (131). Die Daten verdeutlichen, dass Ergebnisse von Studien im Rahmen der Selbstmedikation

nicht direkt auf die spezifische Indikation Migräne entsprechend der IHS-Klassifikation übertragen werden können.

Die fixe Kombination aus 250 mg ASS, 200 oder 250 mg Paracetamol und 50 oder 65 mg Coffein wurde in verschiedenen Studien (54, 132–134) untersucht. Eine in Deutschland durchgeführte Studie (132) schloss nur Patienten ein, die Selbstmedikation mit Schmerzmitteln bereits durchgeführt haben und damit zufrieden waren. Auf eine spezifische Kopfschmerzdiagnosestellung als Einschlusskriterium wie z.B. Migräne wurde verzichtet. Behandelt wurden Kopfschmerzen, die anhand der Tagebücher klassifiziert wurden und die im Bereich der Selbstmedikation vorher zufriedenstellend von den Patienten behandelt werden konnten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die vorher ihre Kopfschmerzen mit verschreibungspflichtigen Medikamenten behandelten. Einige Arbeiten legen ein erhöhtes Risiko für Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerz (135–144) bei Anwendung von Kombinationsanalgetika nahe.

Kombinationsanalgetika mit fixen Dosierungen sollten eine höhere Analgesie bewirken als die Einzelwirkstoffe. Es ist nicht geklärt, ob orale Kombinationen nur additive oder auch synergistische Effekte haben. Moore et al. (128) haben verfügbare Studien hinsichtlich dieser möglichen Effekte analysiert. Für die Behandlung der akuten Migräneattacke konnten additive Effekte für Sumatriptan plus Naproxen gefunden werden. Evidenz für synergistische Effekte anderer Kombinationen fand sich nicht.

Nachgewiesen sind die Wirksamkeit bei der Kopfschmerzlinderung und bei der Verbesserung der Begleitsymptomatik (wie Lärm- und Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und Erbrechen) sowie ihre höhere Wirksamkeit gegenüber 400 mg Ibuprofen (133) und gegenüber 50 mg Sumatriptan (54). Es zeigte sich die fixe Kombination 1000 mg ASS und 1000 mg Paracetamol einer Kombination aus 500 mg ASS und 400 mg Paracetamol sowie einer Monotherapie mit 100 mg Coffein überlegen (132). Zwei Post-hoc-Analysen berichten von der Wirksamkeit unter den dargestellten Voraussetzungen der fixen Dreierkombination bei Patienten mit schweren Migräneattacken (145, 146), eine auch bei Patientinnen mit menstruationsassoziierten Migräne (147).

Für Ketoprofen ist die Datenlage limitiert. 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 (148), für 25 mg Dextketoprofen p.o. nur eine offene, unkontrollierte Studie (149). 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 (150).

Metamizol (Novaminsulfon) 1000 mg oral zeigte sich in einer placebokontrollierten Studie in der Behandlung der akuten Migräneattacke als wirksam (151). 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 (152). In einer kontrollierten Studie erwiesen sich 1000 mg Phenazon zur Behandlung einer akuten Migräneattacke als wirksam (153).

Ein Cochrane Review von Naproxen in Dosierungen von 275 mg, 500 mg oder 825 mg alleine oder mit zusätzlichem Antiemetikum zeigte eine statistische Überlegenheit von Naproxen im Vergleich zu Placebo. Die hohe NNT von 11 für Schmerzfreiheit nach zwei Stunden deutet nicht auf eine klinisch nützliche Wirksamkeit hin. Für die verschreibungsfreien Dosierungen von 200–250 mg Naproxen liegen keine RCTs vor, sodass ein Wirkungsnachweis hierfür fehlt.

Ein aktualisierter Cochrane Review analysierte die Wirksamkeit von Diclofenac mit oder ohne Antiemetikum in der Attackentherapie der Migräne (154). In den letzten Jahren wurden neue Zubereitungen (Kalium-Salz, Wasserlöslichkeit, Tropfenform) zur beschleunigten Resorption verfügbar. Für eine einzelne Dosis von 50 mg Diclofenac-Kalium errechnete sich eine NNT von 6,2 für Schmerzfreiheit nach 2 h. Orales Diclofenac-Kalium 50 mg ist hinsichtlich der Wirksamkeit in der Migränetherapie belegt, jedoch nur eine Minorität der Patienten erreicht bei Einzeldosierung eine Schmerzfreiheit über 24 h, wiederholte Gaben können daher notwendig sein.

Diclofenac-Kalium ist für die Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura zugelassen. Der Wirkstoff liegt auch in Tropfenform vor, wodurch Absorption und Verträglichkeit begünstigt werden können. Die Wirkung ist für die orale Anwendung von 50 mg in einer kontrollierten Studie belegt (155). 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.

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 (156). In einer neueren RCT waren 100 mg Diclofenac-Natrium nur in der Kombination mit 100 mg Coffein wirksam, nicht aber als Monotherapie (157). Für 75 mg Diclofenac-Natrium als i.m. Formulierung liegen lediglich eine offene (158) und eine verblindete, aber nicht placebokontrollierte Studie vor (159).

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.

Die Wirksamkeit der aktuell im deutschsprachigen Raum verfügbaren selektiven COX-2-Hemmer Celecoxib, Etoricoxib und Parecoxib ist nicht kontrolliert untersucht. Zur Therapie der akuten Migräneattacken mit diesen Coxiben wurden keine RCTs durchgeführt.

## 2.5 Andere Substanzen zur Therapie der Migräneattacke

Tramadol hat in der Kombination mit Paracetamol (160) eine Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken gezeigt. Opioide und Tranquilizer sollten dennoch nicht zur Behandlung der Migräneattacke eingesetzt werden (161). Opioide haben eine begrenzte Wirksamkeit, führen häufig zu Erbrechen, zentral-nervösen Nebenwirkungen, haben ein hohes Suchtpotenzial und führen relativ rasch zu einem Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch.

## 3 Sondersituationen in der Akuttherapie

### 3.1 Behandlung von Migräneattacken bei Kindern

#### Empfehlung

- [ 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, wegen des erhöhten Risikos für akute extrapyramidale Bewegungsstörungen, Verwendung finden. **Domperidon ist bei Kindern erst ab dem 12. Lebensjahr zugelassen (Ergänzung vom 04.10.2019).**

Zur Behandlung der Migräne bei Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr sind Sumatriptan 10 mg und Zolmitriptan 5 mg als Nasenspray zugelassen. In Triptanstudien waren die hohe Placeboresponse und die kurze Attackendauer methodische Probleme, um eine gute Wirkung der Triptane bei Kindern unter 12 Jahren nachzuweisen. Mittlerweile liegen ausreichend Daten vor, um bei unzureichendem Ansprechen auf die Akuttherapie mit Analgetika den Einsatz der Triptane (Sumatriptan 10–20 mg als Nasenspray, Zolmitriptan 2,5–5 mg Tabletten, Rizatriptan 5–10 mg Tabletten und Almotriptan 12,5 mg Tabletten) bei entsprechender Aufklärung zu rechtfertigen (162, 163).

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. Ergotamin ist ab dem 16. Lebensjahr zugelassen.

### 3.2 Behandlung von Migräneattacken als Notfall

#### Empfehlung

- [ Patienten, die einen Arzt zur Behandlung ihrer Migräneattacken rufen oder eine Notfallambulanz aufsuchen, haben zuvor meist orale Medikamente ohne Erfolg eingesetzt. 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.

Behandlungsform der ersten Wahl ist die intravenöse Gabe von 1000 mg ASS mit oder ohne Metoclopramid (164). In einer Dosis von 10–40 mg wurde für i. v. verabreichtes Metoclopramid eine eigenständige analgetische Wirkung nachgewiesen (101, 111). Bestehen keine Kontraindikationen, kann auch Sumatriptan 6 mg subkutan gegeben werden. Nahm der Patient bereits über Tage vor der Vorstellung Triptane oral ein, ist jedoch von der erneuten Gabe eines Triptans, auch von Sumatriptan s.c. kein durchgreifender Behandlungserfolg mehr zu erwarten. Triptane wirken zu Attackenbeginn deutlich besser als im Verlauf und als bei wiederholter Gabe innerhalb einer Attacke. Sumatriptan s.c. ist im Vergleich zu ASS i.v. etwas effektiver, führt jedoch zu signifikant mehr Nebenwirkungen. Hinsichtlich des Auftretens von Wiederkehrkopfschmerzen unterscheiden sich die beiden Substanzen nicht (164). Die intravenöse Gabe von 1000 mg Metamizol ist signifikant besser wirksam als Placebo, kann aber zu Blutdruckabfall und allergischen Reaktionen führen (165, 166).

Die intravenöse Gabe von 1000 mg Paracetamol war in einer placebokontrollierten Studie bei akuten Migräneattacken nicht wirksam (130). 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 (167, 168). Valproinsäure ist zur Behandlung von Migräneattacken nicht zugelassen. Opiode können nicht zur Therapie der akuten Migräneattacke empfohlen werden. Sie sind anderen Akuttherapeutika unterlegen (169), haben ein höheres Nebenwirkungspotenzial und führen sehr häufig zu Recurrence (102, 158, 170–175).

Die Therapie eines Status migraenosus erfolgt nach Expertenkonsens durch die einmalige Gabe von 50–100 mg Prednison oder 4–8 mg Dexamethason. Dies wird durch eine Übersicht der Studien zur Therapie von Migräneattacken mit Kortikosteroiden bestätigt (176). Die Daten sprechen für eine Kopfschmerzreduktion und Reduktion von Wiederkehrkopfschmerzen.

### 3.3 Behandlung von Migräneattacken in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft können Migräneattacken zwischen dem 1. und 2. Trimenon mit Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen behandelt werden. Diese Substanzen sollten im 3. Trimenon vermieden werden. Paracetamol sollte nur dann gegeben werden, wenn es Kontraindikationen für Acetylsalicylsäure gibt (177). Triptane sind für die Schwangerschaft nicht zugelassen. Bisher gibt es keine klinischen Hinweise, dass Triptane zu Fehlbildungen oder anderen Komplikationen in der Schwangerschaft führen (177, 178). Für Sumatriptan liegt ein großes Schwangerschaftsregister vor, das keine erhöhte Komplikationsrate im ersten Trimenon berichtet (179, 180), ähnliche Ergebnisse zeigen auch die kleineren Register für Naratriptan und Rizatriptan (181, 182). Auch für die weitere motorische und emotionale kindliche Entwicklung bis zum 3. Lebensjahr konnten keine ungünstigen Effekte beobachtet werden (183). Sumatriptan sollte bei Schwangeren nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter ein mögliches Risiko für das Kind überwiegt. Ergotamine sind kontraindiziert.

### 3.4 Behandlung der Migräneattacke bei menstrueller Migräne

Die menstruelle Migräne ist definitionsgemäß eine Migräne, bei der die Attacken ausschließlich in dem Zeitfenster 2 Tage vor bis zu 3 Tage nach dem Einsetzen der Blutung in mindestens 2 von 3 Zyklen auftreten. Kommt es auch unabhängig von der Menstruation zu Attacken, spricht man von einer menstruationsassoziierten Migräne. Menstruell assoziierte Attacken gelten als besonders schwer und langanhaltend mit schlechterem Ansprechen auf die Akuttherapie und gehäuftem Auftreten von Wiederkehrkopfschmerzen. Eine Studie konnte nachweisen, dass menstruell assoziierte Attacken länger anhalten und nach initial erfolgreicher Therapie häufiger zu Wiederkehrkopfschmerzen neigen (184).

Die Akuttherapie unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der allgemeinen Therapie der Migräneattacke. Für alle Triptane wurde in der Akuttherapie die Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt. Dies gilt insbesondere auch für die Kombination von Sumatriptan und Naproxen (185, 186). In Vergleichsstudien hatte innerhalb der Gruppe der Triptane Frovatriptan (2,5 mg) bei gleich guter Wirksamkeit eine geringere Recurrence-Rate als 10 mg Rizatriptan und 12,5 mg Almotriptan (49, 187). Eine weitere Studie hat gezeigt, dass die Kombination von 10 mg Rizatriptan mit 4 mg Dexamethason effektiver, aber auch reicher an Nebenwirkungen ist als die alleinige Gabe von Rizatriptan (188). Dexamethason allein war der Monotherapie mit Rizatriptan unterlegen und kann daher nicht empfohlen werden. Ist das Ansprechen der menstruellen Migräne auf die übliche Akuttherapie unzureichend, so ist die Indikation für eine generelle oder eine Kurzzeit-Prophylaxe zu prüfen (siehe unten).

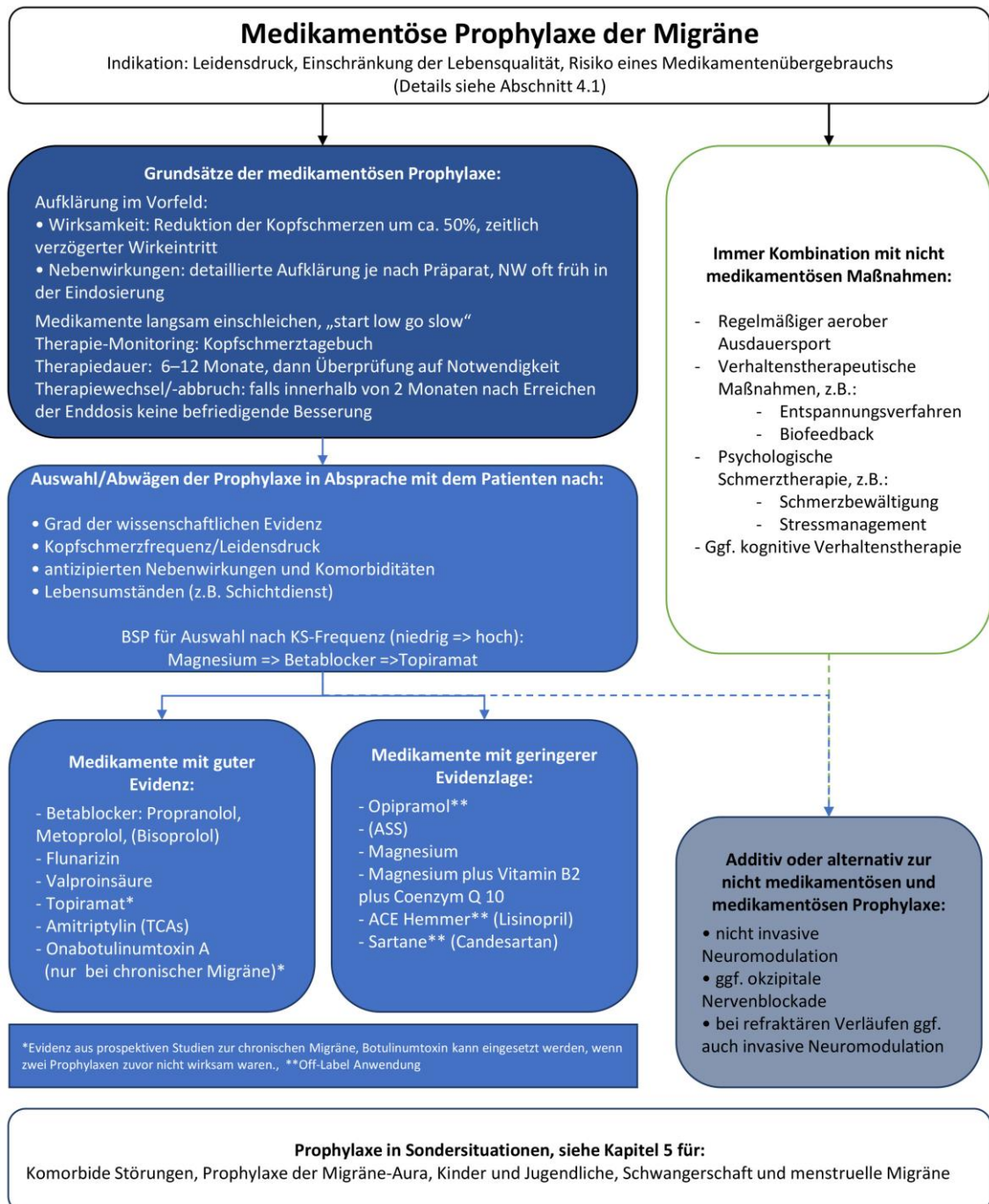
### 3.5 Nicht medikamentöse Verfahren zur Akuttherapie der Migräneattacke

#### Akupunktur

Es besteht eine geringe Evidenz, dass die traditionelle chinesische Akupunktur in der Behandlung der akuten Migräneattacke wirksam ist (189). Zwei randomisierte Studien untersuchten den Effekt von Akupunktur auf den akuten Kopfschmerz bei einer Migräneattacke. Eine Studie in zwei 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 (190).

## 4 Migräneprophylaxe

Abbildung 2: Medikamentöse Prophylaxe der Migräne



## 4.1 Indikation zur medikamentösen Migräneprophylaxe

Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe der Migräne ergibt sich aus besonderem Leidensdruck, Einschränkung der Lebensqualität und dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs. Zusätzliche Kriterien (nicht evidenzbasiert) sind:

- [ Drei 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, welche die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren können
- [ 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 langanhaltenden Auren
- [ Nach einem migränösen Hirninfarkt bei Ausschluss anderer Infarkursachen

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 50 % oder mehr. Patienten sollten einen Kopfschmerzkalendarium führen, um die Anfallsfrequenz und den Erfolg oder Misserfolg der jeweiligen Attackenmedikation zu dokumentieren.

## 4.2 Substanzen zur Migräneprophylaxe

### 4.2.1 Mittel mit hoher Evidenz

#### Empfehlungen

- [ Am besten durch kontrollierte Studien belegt ist die prophylaktische Wirkung der Betablocker Propranolol und Metoprolol, des Kalziumantagonisten Flunarizin sowie der Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramaten und Amitriptylin. (Tab. 4).
- [ Valproinsäure darf wegen ihrer teratogenen Eigenschaften bei Frauen im gebärfähigen Alter nur nach Aufklärung über eine sichere Verhütung verordnet werden.

Medikamente zur Migräneprophylaxe sollten einschleichend dosiert werden. Die Wirksamkeit, definiert als eine Reduktion der Migränetage um  $\geq 50\%$ , kann ca. 2 Monate nach Erreichen der tolerierten Höchstdosis evaluiert werden. OnabotulinumtoxinA und Topiramaten sind in der Prophylaxe der chronischen Migräne wirksam. In kontrollierten Studien war eine medikamentöse Kombinationstherapie einer Monotherapie nicht überlegen. Eine Meta-Analyse von 121 placebokontrollierten Studien ergab eine Wirksamkeit in mindestens drei Studien für Amitriptylin, Flunarizin, Propranolol, Topiramaten und Valproinsäure. In mindestens zwei Studien waren drei

ACE-Hemmer (Enalapril, Lisinopril, Captopril), zwei Angiotensinrezeptorblocker (Candesartan, Telmisartan), zwei Antikonvulsiva (Lamotrigin, Levetiracetam) und die Betablocker Atenolol, Bisoprolol und Timolol (191) wirksam.

**Tabelle 4**

**Substanzen zur Migräneprophylaxe mit hoher/guter wissenschaftlicher Evidenz**

Wirkstoff	Dosierung	Nebenwirkungen (Auswahl)	Kontraindikationen (Auswahl)
<b>Propranolol</b>	40–240 mg	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Magen-Darm-Beschwerden, erektile Dysfunktion	A: AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression
<b>Bisoprolol</b>	5–10 mg		
<b>Metoprolol</b>	50–200 mg		
<b>Flunarizin</b>	5–10 mg	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesen, Tremor, Parkinsonoid	A: fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression R: M. Parkinson in der Familie
<b>Topiramate</b>	25–100 mg	H: Müdigkeit, kognitive Störungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacksveränderungen, Psychosen, Nierensteine, Depression S: Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom R: Depression, Angststörung, geringes Körpergewicht, Anorexie
<b>Valproinsäure</b>	500-1000 mg	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag; Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekte), Frauen im gebärfähigen Alter, Alkoholmissbrauch
<b>OnabotulinumtoxinA</b> bei chronischer Migräne	155–195 U i.m.	G: muskeltäterartige Beschwerden, kosmetisch unerwünschte Effekte, Nackenmuskelschwäche	A: Myasthenia gravis R: Antikoagulation
<b>Amitriptylin</b>	50–75 mg	H: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel, Gewichtszunahme	A: Herzinsuffizienz, Glaukom, Prostatahypertrophie, -adenom

*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 niedrigen Dosierungen wirksam sind. Soweit bisher untersucht, ist den Betablockern Valproinsäure, Topi-

ramat und Amitriptylin gemeinsam, dass sie im Tierexperiment mit zeitlicher Latenz die Empfindlichkeit von Zellen des Kortex, eine „cortical spreading depression“ auszubilden, reduzieren (192).

### **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 Meta-Analysen und Reviews bestätigen deren prophylaktische Wirkung (193–195). In einer Dosierung von 160 mg wurde von Holroyd et al. für Propranolol eine durchschnittliche Reduktion der Migräneaktivität von 44 % errechnet (193). In einer Cochrane-Analyse wurde in den placebokontrollierten Studien das relative Risiko, auf die Behandlung mit Propranolol anzusprechen, mit 1,94 (95 %-Konfidenz-Intervall 1,61–2,35) angegeben (195). 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 migräneprophylaktischen Substanzen (andere Betablocker, Kalziumantagonisten) wurde kein signifikanter Unterschied der Wirkstärke ermittelt. Allerdings könnte dieses Ergebnis auch methodisch bedingt sein (kleine Fallzahlen). Die Überlegenheit gegenüber Placebo ist für die 200-mg/d-Dosis in verschiedenen Studien belegt (196–198). Die Wirkstärke von Metoprolol ist mit der von Propranolol vergleichbar (195).

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 (199, 200). Auch für Timolol (201–203), Atenolol (204–206) und Nebivolol (207) liegen positive Studien vor, die allerdings älter und von geringerer Qualität sind, sodass diese Betablocker als Ausweichpräparate in Betracht kommen. Acebutolol (208), Alprenolol (209), Oxprenolol (210) und Pindolol (211) 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 (212–221).

Die Wirkstärke von Flunarizin unterscheidet sich nicht von der von Metoprolol, allerdings kommt es unter der Einnahme von Flunarizin häufiger zu Nebenwirkungen (Depression, Gewichtszunahme) (222). Flunarizin ist ein Kalziumantagonist aus der Klasse der „calcium overload blocker“ (223). Andere, „reine“ Kalziumkanal-Blocker wie Nifedipin (224) und Nimodipin (225) sind in der Migräneprophylaxe nicht wirksam. Verapamil wurde nur in sehr kleinen Studien untersucht und ist wahrscheinlich ebenfalls nicht wirksam.

Die empfohlene Dosis von Flunarizin beträgt 10 mg zur Nacht. Allerdings sind 5 mg genauso wirksam (220). Daher sollte die Dosis zur Reduktion von Nebenwirkungen auf die Einnahme

jeden 2. Tag reduziert werden. Bei Patienten über 65 Jahre sollte nur die 5-mg-Dosis zum Einsatz kommen. Flunarizin ist auch bei Kindern ausreichend untersucht (226). 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.
- [ Valproinsäure darf wegen ihrer teratogenen Eigenschaften bei Frauen im gebärfähigen Alter nur nach Aufklärung über sichere Verhütung verordnet werden.

Die Wirkung von Topiramat konnte durch zahlreiche randomisierte Studien belegt werden (66, 227, 228). Die Dosierung sollte langsam einschleichend mit  $2 \times 12,5$  oder  $2 \times 25$  mg erfolgen und eine Zieldosis von  $2 \times 50$  mg (falls notwendig bis  $2 \times 100$  mg) pro Tag angestrebt werden. Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bzgl. Wirksamkeit und Gewichtsverlust (191). Limitierend sind vor allem kognitive Nebenwirkungen, die fast ausschließlich in der Titrationsphase auftreten (229). Aus kleineren Studien und Subgruppenanalysen bestehen auch Hinweise für die Wirksamkeit bei Medikamentenübergebrauch und bei chronischer Migräne (230, 231). In Kombination mit Nortriptylin war es wirksam bei Patienten, die auf Monotherapie nicht ansprachen (232).

Valproinsäure konnte in mehreren Studien eine deutliche Reduktion der Attackenfrequenz, aber nicht der Intensität belegen (233, 234). Valproinsäure darf wegen ihrer teratogenen Eigenschaften bei Frauen im gebärfähigen Alter nur nach Aufklärung über sichere Verhütung verordnet werden (235). Bei Kindern und Jugendlichen ist Valproinsäure in der Migräneprophylaxe nicht wirksam (236, 237). Für Lamotrigin (238) und Levetiracetam (239, 240) konnte in kleineren nicht placebokontrollierten Studien eine Reduktion der Häufigkeit von Migräneattacken bei Patienten mit Migräne gezeigt werden. Lamotrigin ist in der Reduktion der Häufigkeit von Migräneattacken bei Patienten mit einer Migräne mit, nicht aber ohne Aura wirksam (241). In einer Vergleichsstudie zeigte Zonisamid eine ähnlich gute Wirksamkeit wie Topiramat (242).

### **Antidepressiva**

#### **Empfehlungen**

- [ Amitriptylin ist in der Prophylaxe der Migräne wirksam.
- [ 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 (243–248). Eine Meta-Analyse belegt allerdings die Wirksamkeit (191). Amitriptylin hat eine vergleichbare Wirksamkeit wie Topiramate (249). Amitriptylin ist nach der Post-hoc-Auswertung einer älteren Studie auch bei der chronischen Migräne wirksam (250). Die beste Wirkung bestand nach der Einnahme über vier Monate, sodass es entscheidend ist, dass das Präparat ausreichend lange eingesetzt wird.

Amitriptylin sollte bevorzugt zur Prophylaxe gegeben werden, wenn eine Kombination mit einem Kopfschmerz vom Spannungstyp, chronisch neuropathischen Schmerzen oder chronischen Rückenschmerzen vorliegt oder wenn – wie häufig bei chronischen Schmerzen – eine zusätzliche Depression besteht.

Opiamol (50–150 mg) hat seine Wirksamkeit in einer älteren Studie belegt (251). Venlafaxin ist ein Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, für den 2 kleinere kontrollierte positive Studien vorliegen (252, 253).

## 4.2.2 Migräneprophylaxe mit Medikamenten mit geringerer Evidenzlage

Tabelle 5

### Substanzen zur Migräneprophylaxe mit geringerer wissenschaftlicher Evidenz

Wirkstoff	Dosierung	Nebenwirkungen (Auswahl)	Kontraindikationen (Auswahl)
<b>Opiamol</b>	50–150 mg	wie Amitriptylin (aber meist geringer ausgeprägt)	wie Amitriptylin
<b>Acetylsalicylsäure</b>	300 mg	G: Magenschmerzen	A: Ulkus, Blutungsneigung R: Asthma bronchiale
<b>Magnesium</b>	2 × 300 mg	H: Durchfall bei zu rascher Aufdosierung	keine
<b>Magnesium plus Vitamin B2 plus Coenzym Q10</b>	Mg: 2 × 300 mg B2: 2 × 200 mg Q10: 2 × 75 mg	H: Durchfall bei zu rascher Aufdosierung	keine
<b>ACE-Hemmer* (Lisinopril)</b>		G: trockener Husten S: Exantheme, Nierenfunktionsstörungen	Nierenfunktionsstörungen, Herzklappenfehler, Kardiomyopathie, Schwangerschaft
<b>Sartane* (Candesartan)</b>		G: Schwindel, Kopfschmerzen S: angioneurotisches Ödem	Nierenfunktionsstörungen, Herzklappenfehler, Kardiomyopathie, Schwangerschaft und Stillzeit

Nebenwirkungen gegliedert in: H: häufig; G: gelegentlich; S: selten; Kontraindikationen gegliedert in: A: absolut, R: relativ; \*Off-label-Anwendung

### **Analgetika und weitere Medikamente**

Acetylsalicylsäure hat in einer niedrigen Dosis von 100–300 mg/d wahrscheinlich eine geringe migräneprophylaktische Wirkung (254, 255). Pestwurzextrakt (Petadolex) hat seine Wirksamkeit in 2 placebokontrollierten Studien belegt (256, 257). In extrem 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 CO<sub>2</sub>-Extrakt war ebenfalls in 2 Studien wirksam (258, 259). In dieser Form wird Mutterkraut in Deutschland nicht vertrieben. 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 (260); die Dosis von 24 mmol/d war aber in einer Population wirksam, die in allgemeinärztlichen Praxen betreut wurde (261). Wenn überhaupt wirksam, ist die Reduktion der Attackenfrequenz nicht sehr ausgeprägt oder die notwendigen Dosierungen werden wegen Diarrhöen nicht erreicht.

### **Weitere Substanzen**

In einer kleinen placebokontrollierten Studie zeigte sich eine prophylaktische Wirkung von Memantin (262). Die Resultate für Gabapentin sind unterschiedlich bis widersprüchlich (263, 264). Oxcarbazepin (265) ist unwirksam. Von den Dopaminagonisten ist möglicherweise Alpha-Dihydroergocryptin wirksam (266).

Zu hochdosiertem Vitamin B2 (Tagesdosis 2 × 200 mg) liegen nur kleinere placebokontrollierte Studien vor, die eine Wirksamkeit dieser Substanz nahelegen (267, 268). Als Nebenwirkung wird dabei eine intensive Gelbfärbung des Urins beschrieben, darüber hinaus bestehen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Kontraindikationen. Die Wirksamkeit von Coenzym Q10 (Tagesdosis 3 × 100 mg) wurde bisher in einer kleinen bizenrischen placebokontrollierten Studie positiv getestet (269). Dagegen konnte in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Kindern und Heranwachsenden keine Überlegenheit von Coenzym Q10 gegenüber Placebo gezeigt werden (270). In Deutschland ist Coenzym Q10 in Kombination mit Magnesium und Vitamin B2 sowie kombiniert mit Omega-3-Fettsäuren sowie weiteren Beerenextrakten und Vitaminen als diätetisches Lebensmittel erhältlich. Die Kombination reduziert im Vergleich zu Placebo die Schwere der Migräneattacken, allerdings nicht die Häufigkeit (271).

### **Botulinumtoxin**

#### **Empfehlung**

- [ OnabotulinumtoxinA ist nur in der Therapie der chronischen Migräne mit und ohne Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln wirksam. OnabotulinumtoxinA sollte in dieser Indikation nur von in der Diagnose und Therapie chronischer Kopfschmerzen erfahrenen Neurologen eingesetzt werden.

Zum Einsatz von Botulinumtoxin in der Prophylaxe der episodischen Migräne liegen mehrere Reviews und 2 Meta-Analysen vor (272, 273). In den beiden hier berücksichtigten Reviews (274, 275) zum Einsatz von Botulinumtoxin werden 3 randomisierte Studien aufgeführt, wovon 2 mit 48 bzw. 30 eingeschlossenen Patienten nicht ausreichend groß waren, in denen eine signifikante Überlegenheit von Botulinumtoxin 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 (276). Dagegen finden sich 5 randomisierte Studien, zum Teil mit mehr als 400 eingeschlossenen Patienten, die bei der episodischen Migräne keine Überlegenheit von Botulinumtoxin im Vergleich zu Placebo berichten (272, 277). In der Stellungnahme der American Academy of Neurology (278) werden 2 randomisierte Studien als Klasse-I-Studien und 2 als Klasse-II-Studien eingeordnet und geschlussfolgert, dass Botulinumtoxin wahrscheinlich in der Therapie der episodischen Migräne unwirksam ist. In einer 2009 publizierten Meta-Analyse (273) werden insgesamt 8 randomisierte und kontrollierte Studien, die bis Oktober 2007 publiziert worden sind, mit insgesamt 1601 Patienten eingeschlossen. Auch nach Berücksichtigung sowohl des großen Placeboeffektes in den Studien und der Stratifizierung für die verschiedenen Dosierungen findet sich kein signifikanter Effekt für den Einsatz von Botulinumtoxin in der Prophylaxe der episodischen Migräne.

Die Datenlage ist besser für den Einsatz von Botulinumtoxin in der Prophylaxe der chronischen Migräne (279–284). Drei Arbeiten beziehen sich auf die großen Phase-III-Studien PREEMPT 1 und 2, in denen Botulinumtoxin gegen Placebo getestet wurde (281, 282, 285). Eine Studie berichtet über die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie bei Patienten bei häufiger episodischer Migräne mit 12–14 Kopfschmerztage im Monat (286), und weitere 3 Arbeiten verglichen die Wirksamkeit von Botulinumtoxin gegen eine aktive Vergleichssubstanz wie Valproinsäure (287), Topiramate (288) und Amitriptylin (289). In zwei monozentrischen Studien fand sich sowohl für OnabotulinumtoxinA als auch für die jeweilige Vergleichssubstanz (Amitriptylin bzw. Valproinsäure) eine signifikante Reduktion der Kopfschmerztage wie auch der Belastung durch Kopfschmerzen (287, 289). Ein ähnliches Ergebnis findet sich auch im Vergleich zu Topiramate (290). Allen Studien ist gemeinsam, dass keine der Substanzen überlegen gegenüber der Vergleichssubstanz war und dass die eingeschlossenen Patientenzahlen ( $n = 59–72$ ) niedrig waren. Eine weitere Studie (283) war bezüglich des primären Endpunktes negativ, bei signifikantem Unterschied für alle sekundären Endpunkte. Die gepoolte Analyse der Daten aus PREEMPT 1 und 2 (285) 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 Kopfschmerzes 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 (155–195 Units) sehr wahrscheinlich wirksam in der Prophylaxe der chronischen Migräne ist. Dies belegt auch eine gepoolte Analyse mit 1115 Patienten (291). 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 dieser Nebenwirkungen die Studienteilnahme.

OnabotulinumtoxinA muss in Abständen von ca. 3 Monaten wiederholt injiziert werden, um einen anhaltenden und zunehmenden Effekt zu erzielen (292). Wenn nach dem 3. Zyklus keine Besserung der chronischen Migräne eingetreten ist, sollte die Behandlung beendet werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten bessert sich die Migräne während der Therapie so weit, dass keine weiteren Injektionszyklen mehr notwendig sind (293).

### **ACE-Hemmer und Sartane**

Lisinopril und Telmisartan sind in kleinen placebokontrollierten Studien untersucht worden und zeigten eine signifikante Reduktion der Attackenfrequenz (294, 295). Zu Lisinopril oder anderen ACE-Hemmern bzw. Sartanen fehlen große Dosis-Wirkungs-Studien. Eine kleine placebo-kontrollierte Cross-over-Studie mit 60 Patienten, die unter 2–6 Migräneattacken monatlich litten, untersuchte Candesartan. Nach einer 4-wöchigen Placebophase erhielten sie 3 Monate lang randomisiert entweder einmal täglich 16 mg Candesartan oder Placebo, anschließend die jeweils andere Medikation. Primärer Endpunkt war die Zahl der Kopfschmerztage. In den 12 Behandlungswochen litten die Patienten unter Placebo an 18,5 Tagen, unter Verum an 13,6 Tagen unter Schmerzen. Candesartan schnitt auch bezüglich Migräne- und Kopfschmerzdauer, Stärke der Schmerzen und Behinderungsgrad besser ab, dagegen konnte die Lebensqualität nicht günstig beeinflusst werden (296).

Ziel einer zweiten Vergleichsstudie waren Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Candesartan mit der bereits zur Migräneprophylaxe etablierten Substanz Propranolol. Die wichtigste Zielgröße war die Zahl der Tage mit moderaten oder schweren Kopfschmerzen, die mindestens vier Stunden dauerten oder durch die Einnahme der üblichen Arzneien behandelt werden mussten. Sekundäre Studienparameter waren die Zahl der Kopfschmerztage, die Dauer der Kopfschmerzen in Stunden, deren Intensität, die Dosierung von Analgetika und Triptanen, die Zahl der krankheitsbedingten Fehltage und schließlich die Zahl der Responder – definiert als Patienten, bei denen sich die Zahl der Migränetage im Vergleich zum Ausgangswert mindestens halbierte. Beim primären Studienziel waren Candesartan und Propranolol fast gleich wirksam und beide besser als Placebo. Der Ausgangswert von durchschnittlich 4,82 Migränetagen in 4 Wochen sank mit Candesartan auf 2,95 und mit Propranolol auf 2,91 (Placebo 3,53). Auch bei den meisten sekundären Zielwerten waren die beiden Medikamente dem Placebo eindeutig überlegen, mit Ausnahme der Tage mit Kopfschmerzen beim Propranolol, der Anzahl von Analgetika-Dosen beim Candesartan und der Fehltage bei der Arbeit, die keine der beiden Arzneien signifikant zu reduzieren vermochte (297).

## 5 Besondere Situationen der Migräneprophylaxe

### 5.1 Prophylaxe der Migräne und komorbider Störungen

#### Empfehlungen

- [ Liegt bei Migräne eine komorbide Depression vor, sollte als Mittel der 1. Wahl Amitriptylin (75–150 mg) eingesetzt werden, alternativ Venlafaxin (150–225 mg).
- [ Bei komorbider Angsterkrankung werden ebenfalls Amitriptylin oder Venlafaxin eingesetzt.
- [ Epilepsie kommt etwas häufiger bei Patienten mit als ohne Migräne vor: Mittel der Wahl zur Prophylaxe sind dann Topiramat und Valproinsäure.
- [ Bei begleitenden vaskulären Erkrankungen (Schlaganfall, koronare Herzerkrankung) sollte in der Wahl der Migräneprophylaxe das Risikoprofil des Patienten beachtet werden (z.B. Candesartan bei arterieller Hypertonie).
- [ Bei hemiplegischer Migräne können Lamotrigin oder Acetazolamid eingesetzt werden.
- [ Bei Kindern ist die Wirksamkeit einer medikamentösen Migräneprophylaxe nicht zweifelsfrei belegt. Nicht medikamentösen Maßnahmen ist der Vorzug zu geben.
- [ Mögliche medikamentöse Prophylaxen in der Schwangerschaft sind Metoprolol, Propranolol und Amitriptylin.
- [ Zur Prophylaxe der menstruellen Migräne kann eine Kurzzeitanwendung von Triptanen oder NSAR erfolgen.

#### Psychiatrische Komorbidität

Populationsbasierte Studien haben für Migränepatienten ein erhöhtes Risiko für eine Depression gezeigt (OR 2,0–5,8) (298–302), wobei diese Assoziation für Migräne mit Aura am stärksten war (299) und vor allem bei Frauen besteht (303). Eine komorbide Depression ist ein Risikofaktor für die Chronifizierung der Migräne (304) und die Entwicklung eines Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerzes (305). Patienten mit einer Migräne und Depression stellen möglicherweise auch eine pathophysiologisch zu unterscheidende Subgruppe dar (306). Migränepatienten haben ein fast vierfach erhöhtes Risiko für eine generalisierte Angststörung (307) sowie ein deutlich erhöhtes Risiko für eine bipolare Störung (308). Posttraumatische Belastungsstörungen (PTSD) finden sich bei Patienten mit einer chronischen Migräne etwa 5-fach häufiger als bei Kontrollen, aber auch 3-fach häufiger als bei chronischem Spannungskopfschmerz (309).

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/d).

Für die Anwendung von Betablockern, Flunarizin und Topiramamat besteht bei Vorliegen einer Depression eine relative Kontraindikation. Bei Patienten mit einer Angststörung können SSNRIs eingesetzt werden. Für Venlafaxin gibt es auch Hinweise für eine migräneprophylaktische Wirkung (252, 253). Betablocker können bei Patienten mit Panikattacken die vegetativen Begleiterscheinungen der Attacken dämpfen.

### **Epilepsie**

Migräne ist schwach, aber signifikant mit dem Auftreten einer Epilepsie assoziiert (310–313). Die Prävalenz einer Epilepsie ist bei Kindern, die eine Migräne haben, um mehr als 3-fach erhöht gegenüber Kindern mit einem Spannungskopfschmerz (314). Kinder, aber auch Erwachsene mit einer Epilepsie haben ebenso ein signifikant erhöhtes Risiko, an einer Migräne zu erkranken (314, 315). Bei einer Sonderform einer kindlichen Epilepsie, der idiopathischen occipitalen Epilepsie, kommt es typischerweise zu einer Komorbidität, und die Anfälle gehen mit einer kortikalen Sehstörung einher, die schwierig von einer Aura zu differenzieren ist. Bei Patienten mit beiden Erkrankungen werden Topiramamat oder Valproinsäure bzw. bei Patienten mit isolierten Auren Lamotrigin zur Migräneprophylaxe empfohlen. Iktale oder postiktale migräneartige Kopfschmerzen reagieren auf migränespezifische Medikamente (316).

### **Vaskuläre Erkrankungen**

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 absolutes Risiko für ischämische Insulte, zerebrale Blutungen und Myokardinfarkte. Grundsätzlich müssen die Risikofaktoren (Hypertonie, Rauchen, Hyperlipidämie) behandelt werden. Eine Vielzahl von epidemiologischen und Fall-Kontroll-Studien zeigt einen Zusammenhang zwischen einer Migräne mit Aura bei Frauen und vaskulären Ereignissen (317–321). Daher sollten in dieser Konstellation vaskuläre Risikofaktoren behandelt werden. Östrogenhaltige Kontrazeptiva (322) sind allerdings nicht grundsätzlich kontraindiziert, vorausgesetzt, dass die anderen Risikofaktoren kontrolliert sind. Bei Frauen, die unter einer Migräne mit Aura leiden und die häufige Attacken haben, sollten Gestagene zur Antikonzeption verwendet werden. Der Verschluss eines offenen Foramen ovale bei Migräne führt nicht zur Attackenfreiheit. Patienten mit metabolischem Syndrom und Migräne sollten zur Prophylaxe nicht mit Valproinsäure oder Amitriptylin behandelt werden, da diese Substanzen zu einer erheblichen Gewichtszunahme führen können. Hier wird Topiramamat empfohlen. Bei Migränepatienten mit Hypertonie werden Betablocker oder Sartane empfohlen. Bei beiden Gruppen ist die Empfehlung zu einem regelmäßigen aeroben Ausdauersport besonders sinnvoll. Möglicherweise ist die Kombination aus Simvastatin und Vitamin D in der Prophylaxe wirksam (323) und ist daher bei komorbider Hyperlipidämie zu diskutieren.

## 5.2 Prophylaxe der Migräne-Aura

Lamotrigin ist in der Reduktion der Häufigkeit von Migräneattacken nicht wirksam (324), reduziert aber möglicherweise die Häufigkeit von Migräneattacken mit Aura (325). Flunarizin bewirkt sowohl eine Reduktion der Häufigkeit von Auren und Migräneattacken (326). In Einzelfällen ist auch Topiramamat wirksam (327). Für die sporadische bzw. familiäre hemiplegische Migräne wurde ein Effekt von Acetazolamid bzw. Lamotrigin, auch in Kombination mit Valproinsäure, beschrieben (328, 329).

## 5.3 Migräneprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen

Für Kinder ist die Wirkung von Flunarizin (5 mg/d) gesichert (330, 331). Topiramamat war in 2 Studien in einer Dosis von 15–100 mg/d wirksam und wurde für Jugendliche mit Migräne von der FDA zugelassen (332–334). In einer großen randomisierten Studie bei Kindern und Jugendlichen waren Topiramamat und Amitriptylin nicht wirksamer als Placebo (335). In dieser Studie bestand allerdings ein extrem hoher Placeboeffekt, sodass die Wirksamkeit der beiden Substanzen nicht abschließend beurteilt werden kann (336). Für Propranolol gibt es gewisse Hinweise auf eine Wirksamkeit (330). Valproinsäure ist bei Kindern und Jugendlichen nicht wirksam (337). Fallserien lassen eine Wirksamkeit von Botulinumtoxin A bei chronischer Migräne in Jugendlichen erwarten (338–340). Biofeedback ist auch bei Kindern und Jugendlichen wirksam, zeigt aber keinen additiven Effekt, wenn kombiniert mit anderen Verhaltenstherapien (341).

## 5.4 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 (342). Bei ca. 8 % kommt es zu einer Zunahme der Kopfschmerzen in der Schwangerschaft, bei erstmaligem Auftreten einer Migräne in der Schwangerschaft ist eine Migräne mit Aura wahrscheinlicher. Stillen hat vermutlich keinen Effekt auf die Kopfschmerzhäufigkeit postpartal (343). Als mögliche medikamentöse Prophylaxe in der Schwangerschaft gelten Metoprolol (344), Propranolol und Amitriptylin (345), wobei keine kontrollierten Studien vorliegen. Magnesium wird nicht mehr empfohlen, da es bei i.v. Anwendung möglicherweise Knochenschäden bei Feten auslösen kann (345). Daneben sollten nicht medikamentöse Maßnahmen wie Entspannungsübungen, Biofeedback und Akupunktur eingesetzt werden. Kleine Fallserien und Einzelfälle sind über den erfolgreichen Einsatz von OnabotulinumtoxinA bei chronischer Migräne und wiederholten Nervenblockaden mit Lidocain berichtet worden (345–347). Ausreichende Erfahrungen liegen nicht vor.

## 5.5 Prophylaxe der menstruellen Migräne

Die Optionen einer Kurzzeitprophylaxe umfassen, einen regelmäßigen Zyklus vorausgesetzt, die Gabe von Naproxen oder von einem Triptan mit langer Halbwertszeit, beginnend 2 Tage vor dem erwarteten Einsetzen der Migräne über insgesamt 6 bis 7 Tage. In placebokontrollier-

ten Studien wurden folgende Substanzen und Dosierungen untersucht: Frovatriptan 2,5 mg 1x, 2x oder 3x pro Tag, Zolmitriptan 2,5 mg 2x oder 3x pro Tag, Naratriptan 2x täglich 1 mg oder 2,5 mg und Naproxen 2x 550 mg pro Tag (186, 348–356). Innerhalb dieser Optionen ist die Datenlage gemäß einer evidenzbasierten Übersichtsarbeit für Frovatriptan 2x täglich 2,5 mg am besten (357). Alternativ kommen Naratriptan 2x 1 mg oder Naproxen 2x 500 mg in Betracht. Das Risiko, durch die Kurzzeitprophylaxe einen Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerz zu entwickeln, ist wahrscheinlich gering, wenn in dem verbleibenden Zeitintervall keine bzw. nur wenige Akutmedikamente genommen werden. Dennoch sollte das Risiko im Auge behalten werden. Hierzu ist es ratsam, die Zahl der Tage, an denen Akutmedikation genommen wird, in einem Kopfschmerzkalender zu dokumentieren.

Die früher propagierte Strategie einer perkutanen Östrogengabe kann nicht mehr empfohlen werden, da dies nur zu einer Verschiebung der Migräneattacken auf die Zeit nach dem Absetzen des Östrogens führt (358). Dagegen kann die kontinuierliche Gabe eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (KOK) als vorbeugende Maßnahme in Betracht gezogen werden. Das Vorgehen sollte mit dem behandelnden Frauenarzt abgestimmt werden. Die kontinuierliche Anwendung von KOK gilt grundsätzlich über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren als sicher (359, 360). Der Effekt auf das Auftreten von Kopfschmerzen und nicht von menstruationsassoziierten Migräneattacken wurde allerdings bislang nur in offenen Studien untersucht (361, 362). Die Rationale hinter dem Vorgehen ist, so die Zahl der Zyklen und der dadurch getriggerten Migräneattacken zu reduzieren. Da KOKs allerdings das Risiko für einen Schlaganfall signifikant erhöhen und die Migräne, vor allem die mit Aura, selbst einen Risikofaktor für Schlaganfälle darstellt, muss das individuelle vaskuläre Risikoprofil der Patientinnen berücksichtigt werden (363–365). Dies gilt insbesondere für die Migräne mit Aura. Am wenigsten bedenklich ist der kontinuierliche Einsatz von KOKs bei Patientinnen mit einer Migräne ohne Aura und ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bei anderen Konstellationen ist die Indikation streng und nach entsprechender Aufklärung der Patientin im Sinne einer Einzelfallentscheidung zu stellen. Grundsätzlich sollte KOKs mit geringem Östrogenanteil der Vorzug gegeben werden (366, 367). Eine hochaktive Migräne mit Aura bei einer Patientin mit erhöhtem vaskulärem Risikoprofil gilt als Kontraindikation für die Gabe von KOKs.

## 6 Praktische Aspekte der medikamentösen Migräneprophylaxe und unwirksame Medikamente

### 6.1 Praktische Aspekte der medikamentösen Migräneprophylaxe

Die Wahl einer medikamentösen Prophylaxe orientiert sich an der wissenschaftlichen Evidenz mit Berücksichtigung der Empfehlungsstärke, der antizipierten Nebenwirkungen sowie der Komorbiditäten. Im Vorfeld müssen die Erwartungen an eine wirksame Prophylaxe mit dem Patienten gemeinsam formuliert werden (im Allgemeinen eine Reduktion der Kopfschmerzen um 50 %), und die Patienten müssen umfassend über mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgeklärt werden. Notwendige Schritte zum frühzeitigen Erkennen von relevanten Nebenwirkungen sollten besprochen werden (wie regelmäßige Leberwertkontrollen unter der Therapie mit Valproat und Topiramate). Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss auf mögliche teratogene Risiken hingewiesen werden und insbesondere bei einer Therapie mit Valproat auf eine ausreichende Dokumentation der Kontrazeption derselben geachtet werden. Angesichts des hohen teratogenen Risikos von Valproat würden wir vom Einsatz bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Antikonzeption abraten.

Medikamente zur Migräneprophylaxe sollten langsam eingeschlichen werden und bei Müdigkeit als Nebenwirkung abends eingenommen werden. Dies gilt nicht für Flunarizin und Sartane. Der Therapieerfolg kann am besten mit Kopfschmerztagebüchern anhand der Attackenfrequenz oder der Anzahl der Kopfschmerztag als etablierten Kriterien evaluiert werden, wobei auch eine Reduktion der Schmerzintensität, der Attackendauer, der kopfschmerzbezogenen Behinderung bzw. Beeinträchtigung und des Ansprechens die Akuttherapie als Ausdruck einer effektiven Therapie gewertet werden sollten. Wird innerhalb von 2 Monaten nach Erreichen der angestrebten oder tolerierten Enddosis keine für den Patienten befriedigende Besserung der Migräne erzielt, sollte auf eine andere Substanz umgestellt werden. Eine erfolgreiche Migräneprophylaxe sollte nach 6–12 Monaten auf ihre Notwendigkeit überprüft werden (231). Dies erfolgt durch Reduktion der Dosis und ggf. Absetzen der Medikation. Verschlechtert sich die Migräne wieder, kann ein weiterer Behandlungszyklus erfolgen. Kürzere Behandlungsdauern von 3 Monaten gehen mit einer hohen Rate an Verschlechterungen nach dem Reduzieren bzw. Absetzen einher, wie für Flunarizin (217) und Valproat (368) gezeigt werden konnte. Ob eine Einnahme der Prophylaxe über 6–12 Monate hinaus sinnvoll ist, ist nicht ausreichend untersucht, kann aber in Fällen mit relevanter migränebezogener Beeinträchtigung notwendig sein.

Grundsätzlich sollten neben einer medikamentösen Migräneprophylaxe frühzeitig auch verhaltensmedizinische Verfahren genutzt werden (siehe unten).

Bei fehlendem oder unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie kann eine Kombinationstherapie versucht werden, obwohl die Datenlage hierzu ungenügend ist. Bei einer Kombinationstherapie müssen das Interaktionspotenzial und Komorbiditäten berücksichtigt werden. In kleineren Studien waren Kombinationen aus Betablockern (369, 370) oder Flunarizin (370) mit Topiramat sowie Valproat und Betablockern (371) wirksam. Eine Kombination aus Amitriptylin und Topiramat führte zu keiner Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit und -intensität, aber zu einer höheren Patientenzufriedenheit (372). Für refraktäre Verläufe der chronischen Migräne, für die europäische Konsensuskriterien definiert wurden, stehen interventionelle und neuromodulierende Verfahren zur Verfügung (373) (siehe unten).

## 7 Wahrscheinlich unwirksame Medikamente zur Migräneprophylaxe

Eine Vielzahl von weiteren Substanzen ist auf ihre Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe hin untersucht worden (374). Häufig zeigten einzelne Substanzen in zunächst veröffentlichten Fallserien oder offenen Studien eine Wirksamkeit, die in nachfolgenden randomisierten, placebokontrollierten Studien jedoch nicht belegt werden konnte. Im Rahmen dieser Leitlinie werden nur Präparate aufgeführt, deren Wirksamkeit in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen wurde.

## 8 Interventionelle Verfahren zur Migränetherapie

### Empfehlungen

- [ Die Anwendung einer okzipitalen Nervenblockade hat in wenigen kleinen Studien moderate prophylaktische Effekte gezeigt. Vor dem Hintergrund der geringen Nebenwirkungen kann die Anwendung in Einzelfällen erwogen werden, wenngleich unklar ist, ob Lokalanästhetika, Steroide oder beides die beste Wirksamkeit haben. Akute Effekte auf Migräneattacken sind nicht ausreichend untersucht.
- [ Die chirurgische Durchtrennung des M. corrugator und anderer perikranieller Muskeln wird nicht empfohlen.
- [ Der Verschluss eines offenen Foramen ovale wird nicht empfohlen.

Die Wirksamkeit der 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 (375).

Während in den meisten retrospektiven Fallserien und Fall-Kontroll-Studien sowohl der Anteil der Migränepatienten, insbesondere derer mit Aura, an Patienten mit einem PFO als auch umgekehrt bis 64% bzw. 90% beträgt und somit höher als in der Allgemeinbevölkerung liegt (376), wurde in 2 bevölkerungsbasierten Studien keine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines PFO bei Migränepatienten in der Normalbevölkerung gefunden (377, 378). 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, wenngleich die Qualität dieser Studien meist gering ist (376). Die prospektive randomisierte MIST-Studie (Migraine Intervention with STARFlex Technology) konnte die Effektivität dieses Verfahrens für den Endpunkt Freiheit von Migräneattacken nicht bestätigen (379). In der PRIMA-Studie, in der die Wirksamkeit des PFO-Verschlusses bei Patienten mit Migräne mit Aura untersucht wurde, erhielten die Patienten Clopidogrel 75 mg über 3 Monate und ASS 100 mg über 6 Monate (380). Nach 12 Monaten zeigten sich hinsichtlich des primären Endpunktes (Anzahl der Tage mit Migräne mit und ohne Aura) sowie der meisten sekundären Endpunkte (Anzahl der monatlichen Migräneattacken, Anzahl der Tage mit Einnahme von Schmerzmitteln, kopfschmerzspezifische Beeinträchtigung) keine statistisch signifikanten Änderungen. Lediglich die Rate der Patienten mit mind. 50 % Reduktion der Migränetage/Monat war in der Gruppe mit PFO-Verschluss höher. Die Ergebnisse der 3. randomisierten kontrollierten Studie zum PFO-Verschluss (PREMIUM-Studie) sind nur als Abstract veröffentlicht. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt nicht (381).

Die Wirksamkeit von okzipitalen Nervenblockaden bei Patienten mit Migräne wurde in zahlreichen Fallserien und anderen offenen Studien untersucht (382). Nur eine randomisierte kontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit einer Injektion von 2,5 ml Bupivacain 0,5 % (= 12,5 mg) plus 0,5 ml Methylprednisolon (= 20 mg) versus Placebo an einem gemischten Kollektiv aus episodischer und chronischer Migräne nach ICHD-2. In beiden Gruppen kam es bei jeweils 30 % der Patienten zu einer Abnahme der mittelstarken bis starken Kopfschmerzstage um mind. 50 %, sodass kein relevanter Effekt der okzipitalen Nervenblockade gefunden wurde (383).

Patienten mit chronischer Migräne (nach ICHD3-beta) erhielten in einer kleinen monozentrischen randomisierten Studie 2 ml Bupivacain 0,5 % (= 10 mg) oder NaCl in die Nähe des N. occipitalis major injiziert. In der Woche nach Injektion wurde eine signifikante Reduktion der Anzahl an mittelstarken bis starken Kopfschmerztagen gefunden, ebenso eine signifikante Abnahme der Attackenfrequenz sowie signifikant erhöhte periorbitale Druckschmerzschwellen (384). In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie erhielten Patienten mit einer Migräne nach ICHD-2 über 4 Wochen 1x/Woche 1,5 ml Bupivacain 0,5 % (=7,5 mg) oder NaCl in die Nähe des N. occ. major injiziert. Nach 4 Wochen nahmen die Zahl der Kopfschmerzstage, die Kopfschmerzdauer und die Schmerzstärke signifikant in der Bupivacaingruppe signifikant stärker ab (385).

In einer kleinen Fallserie (n = 18) bei Patienten mit visuellen und/oder sensiblen Auren, die teils prolongiert über 2 h bis 1 Woche bestanden, führte die okzipitale Injektion von Bupivacain

innerhalb von 30 min in 85 % der Fälle zu einer deutlichen Besserung und in 60 % der Fälle zu einer kompletten Rückbildung bei gleichzeitiger Besserung der Kopfschmerzen in 80 % der Fälle (386). Abschließend bleibt die Rolle von okzipitalen Nervenblockaden bei der episodischen Migräne unklar, bei der chronischen Migräne bestehen Hinweise auf eine mögliche prophylaktische Wirksamkeit. Kontrollierte Studien zur akuten Wirksamkeit von okzipitalen Nervenblockaden bei Migräne fehlen. Problematisch ist die methodische Variabilität der Studien hinsichtlich des Injektionsortes und der verwendeten Medikation (Lokalanästhetika, Kortikoide oder eine Kombination), die die Vergleichbarkeit der Studien erschweren.

## 8.1 Interventionelle und neuromodulierende Verfahren zur Migränetherapie

### Empfehlungen

- [ Invasive Verfahren der Neurostimulation wie die bilaterale Stimulation des N. occipitalis major oder die Implantation einer Elektrode in das Ganglion sphenopalatinum werden zur Migräneprophylaxe nicht empfohlen.
- [ Nicht invasive Stimulationsverfahren können angesichts der guten Verträglichkeit bei Patienten zum Einsatz kommen, die eine medikamentöse Migräneprophylaxe ablehnen.

## 8.2 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 (387). Bei pathologischen Befunden sollte die Indikation für eine Intervention sehr kritisch geprüft werden.

Eine begrenzte Wirksamkeit der chronischen Stimulation des N. occipitalis major (ONS) bei chronischer Migräne mit oder ohne zusätzlichen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch konnte in zwei kontrollierten Studien (388, 389) und weiteren kleineren nicht kontrollierten Studien und Fallsammlungen gezeigt werden (390). Aufgrund der allerdings nur eingeschränkten Studienqualität und vor allem der häufigen Komplikationen und Nebenwirkungen (391) kann die ONS zur Therapie der chronischen Migräne derzeit nicht empfohlen werden (392). Seit 2011 hatte ein Neurostimulator die Zulassung für die Stimulation des N. occipitalis major in der Indikation „chronische Migräne“, diese wurde wegen des ungünstigen Wirkungs-Nebenwirkungs-Profiles 2014 wieder entzogen. 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 (393).

### 8.3 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 transdermale Stimulation des N. supraorbitalis, die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) (394).

Die transdermale Stimulation des N. vagus hat bei Cluster-Kopfschmerz in einer doppelblinden Studie einen Effekt nachgewiesen (395). In einer Pilotstudie war die Methode zur Behandlung akuter Migräneattacken wirksam (396). Hier fehlen weitere Studien, die die Wirksamkeit bestätigen und den Langzeitverlauf untersuchen. Die Methode wird zurzeit bei Migränepatienten zur Prophylaxe untersucht. Eine kleine Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Stimulation des aurikulären Astes des N. vagus. Die Stimulation erfolgte über 4 Stunden/Tag. Patienten, die mit 1 Hz stimulierten, hatten eine signifikant höhere Reduktion der Kopfschmerztag/28 Tage als Patienten, die mit 25 Hz stimulierten ( $-7,0 \pm 4,6$  vs.  $-3,3 \pm 5,4$  Tage,  $p = 0.035$ ) (397). Das Stimulationsgerät ist allerdings in Deutschland nicht mehr verfügbar. Eine einzelne doppelblinde Studie legt die Effektivität einer perkutanen Mastoidstimulation bei Migräne nahe (398), allerdings sind die Zahlen gering und weitere Studien nötig.

Die bilaterale transkutane Stimulation des N. orbitalis hat bei einer begrenzten Wirksamkeit ein gutes Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil (399–402). In einer Sham-kontrollierten Studie wurden 67 Patienten eingeschlossen (401). Nach drei Monaten war die Zahl der Migräneattacken unter Verumstimulation signifikant reduziert ( $6,94$  vs  $4,88$ ;  $p = 0.023$ ), im Gegensatz zur Sham-Stimulation ( $6,54$  vs  $6,22$ ;  $p = 0,608$ ). Die 50%-Responder-Rate war mit  $38,1\%$  höher als in der Gruppe mit Sham-Stimulation ( $12,1\%$ ). In einer offenen Studie an Patienten mit chronischer Migräne erreichten  $50\%$  der Patienten eine signifikante Reduktion der Tage mit Einnahme von Akutmedikation (403).

Durch Beeinflussung der kortikalen Erregbarkeit und damit der Aura durch TMS soll der anschließend auftretende Kopfschmerz unterbunden werden. Zwei Studien konnten eine gute Wirksamkeit von Einzelpuls-TMS in der Akuttherapie der Migräne mit Aura nachweisen (404, 405). 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 mit Aura zu. Zudem wurde die Einzelpuls-TMS bislang nur bei Migränepatienten mit Aura nachgewiesen und betrifft somit nur eine Minderheit (etwa  $10\text{--}30\%$ ) aller Migränepatienten. Außerdem haben diese nicht zwangsläufig vor jeder Attacke obligat eine Aura. Ob die TMS auch bei Migräneattacken ohne Aura effektiv ist, ist unklar, da die theoretisch mögliche „stille CSD“ ohne Auraphänomene umstritten ist. Somit ist die Akutbehandlung mit Einzelpuls-TMS derzeit lediglich von wissenschaftlichem Interesse. Das Gerät ist im

Moment in Deutschland nicht zugelassen und erhältlich. Die Studien zur prophylaktischen Anwendung repetitiver TMS bieten derzeit nur schwache Evidenz für einen nachhaltigen Effekt dieser Methode (406–408). Eine Anwendung kann daher derzeit nicht empfohlen werden.

Zur tDCS sowie TENS liegen derzeit nur kleinere kontrollierte Studien vor, die eine gewisse Wirksamkeit bei Migräne belegen, sodass deren Einsatz in der Migränetherapie derzeit kritisch gesehen werden muss (409).

## 9 Nicht medikamentöse Verfahren zur Prophylaxe und psychologische Verfahren

### 9.1 Nicht medikamentöse Verfahren zur Migräneprophylaxe

#### Akupunktur

##### **Empfehlungen**

- [ Akupunktur kann zur Prophylaxe der Migräne eingesetzt werden bei Patienten, die eine medikamentöse Prophylaxe ablehnen oder nicht vertragen.
- [ Die Überlegenheit einer klassischen Akupunktur gegenüber einer Scheinakupunktur ist minimal.

Akupunktur nach den Prinzipien der Traditionellen Chinesischen Medizin ist in der Prophylaxe der Migräne wirksam. In einer aktuellen Cochrane-Analyse (410) wurde bei Patienten mit episodischer Migräne eine Wirkung im Vergleich zu einer Scheinakupunktur ausgewiesen; diese ist allerdings klein.

In dieser Arbeit konnten 224 randomisiert-kontrollierte Studien (insg. 4985 Patienten) mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 8 Wochen eingeschlossen werden. In 5 Studien wurde dabei eine Akupunkturbehandlung (unter Berücksichtigung der Prinzipien aus der Traditionellen Chinesischen Medizin) mit keiner Akupunktur (nur Akutbehandlung/nicht regulierte Routinebehandlung), in 15 weiteren Studien mit einer Scheinakupunktur und in 5 Studien mit einer etablierten medikamentösen Prophylaxe verglichen. Die Autoren der Cochrane-Analyse kommen zu folgenden Aussagen:

Es besteht geringe Evidenz, dass Akupunktur einen zusätzlichen Nutzen in der Prophylaxe der episodischen Migräne erbringt. Weiterhin ergeben sich neuerdings Hinweise, dass klassische Akupunktur einer Scheinakupunktur marginal überlegen ist. Dies konnte in der ursprünglichen Cochrane-Analyse noch nicht ausgewiesen werden (411). Akupunktur kann als mindestens so wirksam angesehen werden wie medikamentöse Prophylaxe.

Studien zum Einsatz der Akupunktur bei Patienten mit chronischer Migräne stehen mit einer Ausnahme aus (412). 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. Diese untersuchten aber neben chronischer Migräne auch chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp und wahrscheinlichen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch, sodass eindeutige Aussagen allein über die chronische Migräne nicht gemacht werden können (413, 414).

In einer Übersichtsarbeit zu dem Effekt einer Scheinakupunktur (Akupunktur an nicht klassischen Akupunkturpunkten bzw. nur oberflächliche Nadelung ohne zusätzliche Stimulation) kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der ausgeprägte unspezifische Effekt, der in den Scheinakupunktur-Untersuchungen zu beobachten ist, es schwierig macht, einen relativ kleinen spezifischen zusätzlichen Effekt bei der klassischen Akupunktur zu erkennen (415).

### **Piercing**

#### **Empfehlung**

[ Piercings sind in der Migräneprophylaxe nicht wirksam.

Neuerdings finden sich im Internet (z.B. bei Facebook) zahlreiche Links, in denen sog. Daith Piercings zur Therapie der Migräne angepriesen werden. Das Piercing wird im Bereich des Ohrknorpels gesetzt, der vergleichbar ist mit einem der zur Migränebehandlung verwendeten Akupunkturpunkte. Das Verfahren beruht auf keiner nachvollziehbaren pathophysiologischen Grundlage; aussagekräftige randomisiert-kontrollierte Studien sind zurzeit nicht verfügbar. Von daher lassen sich keine Aussagen hinsichtlich der Wirkung treffen. Aufgrund möglicher gesundheitlicher Risiken ist bei der aktuellen Datenlage von der Anwendung von Ohrpiercings in der Migränebehandlung abzuraten.

### **Homöopathie**

#### **Empfehlung**

[ Die Homöopathie ist in der Migräneprophylaxe nicht wirksam.

In randomisierten placebokontrollierten Studien fanden sich teilweise sogar negative Ergebnisse (416–419).

## **Ausdauersport**

### **Empfehlung**

- [ Regelmäßiger aerober Ausdauersport kann nach den vorliegenden Daten empfohlen werden.

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 (420). 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 zu dem 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 (421). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine neuere Übersichtsarbeit; die Ergebnisse sind vielversprechend, allerdings wurde der individuelle spezifische Beitrag bislang nicht untersucht (422). Eine Pilotstudie zeigte positive Effekte von Ausdauersport auf die Migränehäufigkeit (423). Overath et al. (424) konnten in einer Prä-post-Studie mit 33 Patienten zeigen, dass ein aerobes Ausdauertraining über einen Zeitraum von 10 Wochen sowohl die klinische Symptomatik (Anzahl der Migränetage pro Monat) als auch Bereiche der exekutiven Funktionen sowie Amplituden und Habituation der contingent negative variation (CNV) gebessert bzw. normalisiert haben. Regelmäßiger Ausdauersport wurde in einer dreiarmligen Studie mit der Wirkung von Topiramaten 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 Topiramaten berichtet (425).

## 9.2 Psychologische Therapie der Migräne

### Empfehlungen

- [ Die medikamentöse Therapie soll durch nicht medikamentöse Verfahren der Verhaltenstherapie (z.B. Entspannungsverfahren, kognitive Verhaltenstherapie, Biofeedback) ergänzt werden.
- [ Zusätzlich 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 Migräнеpersönlichkeit konnte in sorgfältig angelegten Studien nicht nachgewiesen werden (426). 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 (427). Insbesondere scheint die einzelne Migräneattacke durch schnellen und intensiven Wechsel von Erregungszuständen des Betroffenen ausgelöst werden zu können (z.B. Schlaf, Mahlzeiten, Anspannung, zu schnelle Entspannung) und ein „ausbalancierter Lebensstil“ einen positiven Effekt auf die Attackenfrequenz zu haben (428, 429). 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 (sog. multimodaler/multidisziplinärer Ansatz (429, 430)), 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 (429, 431) können in 4 Kategorien eingeteilt werden:

- [ Entspannungstraining
- [ Biofeedback-Therapie
- [ 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 (432). Danach kommen Patienten mit einer häufigen Migräne (ca. 3–4 % der Deutschen) für eine psychologische Behandlung infrage.

Formal können psychologische Verfahren in einfache (Biofeedback, Entspannung) oder kombinierte (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. Folgende Gründe begünstigen das Anwenden nicht medikamentöser Verfahren (z.B. Andrasik (433)):

- [ Nicht pharmakologische Behandlung wird bevorzugt.
- [ Pharmakologische Behandlung wird schlecht toleriert.
- [ Medizinische Kontraindikationen für pharmakologische Behandlung
- [ Ungenügendes oder kein Ansprechen auf pharmakologische Behandlung
- [ 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 (429, 434). Sie enthalten meist auch ein Modul mit einer Entspannungstechnik (Biofeedback wird meist nicht in Kombination angeboten). Die häufigsten KVT-Behandlungsformate sind:

- [ Vollstationäre multimodale Schmerztherapie entsprechend den Eingangskriterien und Strukturvorgaben des OPS-Codes 8-918 (fachübergreifende Diagnostik und Therapie, obligatorisch sind dabei psychologische Verfahren).
- [ Stationäre Behandlung in Spezialkliniken (meist 6–12 wöchentliche Sitzungen; 60–120 Minuten) (435)
- [ Minimaler Kontakt (sog. minimal contact; meist 4–6 wöchentliche Sitzungen; 60–120 Minuten; Life-Style-Modifikation) (436)
- [ Tagesklinische Behandlung (wie „minimal contact“, nur kompakt meist in einer Woche; siehe auch Migränebehandlung in der integrierten Versorgung) (437–439)
- [ Häusliche Eigenbehandlung (meist ca. 8 Wochen Dauer; regelmäßige telefonische Supervision; Audio- und andere Arbeitsmaterialien bzw. computergesteuerte Eigenbehandlung) (440, 441)
- [ Internetbasierte Behandlung (meist ca. 6 Wochen Entspannung und Problemlösung; E-Mail-gestützt) (429, 442–444).

Die verhaltenstherapeutischen Verfahren (Entspannung, Biofeedback, kognitive Verhaltenstherapie) unterscheiden sich untereinander kaum in ihrer Wirksamkeit (445, 446). Neuere Übersichtsarbeiten weisen auch auf eine große Heterogenität der Studien und kleinere Effektstärken hin und führen methodische Einschränkungen (z.B. kleine Gruppen, fehlende Randomisierung) an (447).

## **Biofeedback**

### **Empfehlungen**

- [ Die Biofeedbacktherapie weist in der Prophylaxe der Migräne eine hohe Effektivität auf und kann als Alternative zur medikamentösen Prophylaxe eingesetzt werden.
- [ Zur Behandlung der akuten Attacke eignet sich das Vasokonstriktionstraining.

Biofeedback ist eine 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 Meta-Analyse wurden an die 100 klinische Studien miteinbezogen. 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 (448, 449). Somit kommen Meta-Analysen 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 (445, 448, 450). Die Effektstärke dieser Verfahren liegt damit in dem Bereich, der für Propranolol angegeben wird (193, 429).

## **Entspannung**

### **Empfehlung**

- [ Entspannungsverfahren werden zur Prophylaxe der Migräne empfohlen.

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 (451). 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 Muskelrelaxation (PMR) 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. Hypnose scheint in ihrer Wirkung mit anderen Entspannungsverfahren vergleichbar zu sein (452).

Unter den Entspannungsverfahren ist die 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 (444). 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. Ähnlich wie Biofeedback (s.o.) erreichen Entspannungsverfahren (meist PMR) im Mittel eine Reduktion der Migränehäufigkeit um 35–45 % (453, 454) und liegen 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. Neben der klinischen Wirksamkeit kann auch eine Änderung der kortikalen Aufmerksamkeitszuwendung bei der Messung der kontingenten negativen Variation (contingent negative variation, CNV) nachgewiesen werden. Die zuvor erhöhte CNV normalisiert sich bei regelmäßiger Anwendung der PMR bei Migränepatienten (455).

### **Kognitive Verhaltenstherapie**

#### **Empfehlung**

[ Kognitive Verhaltenstherapie wird zur Prophylaxe der Migräne empfohlen.

Die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) umfasst kognitiv-behaviorale Behandlungsstrategien, die im Wesentlichen die Selbstwirksamkeit und die Kontrollüberzeugungen des Patienten verbessern sollen (456). Verhaltenstherapeutische Strategien versorgen den Patienten mit Techniken zur Analyse und Verbesserung des eigenen Umgangs mit Stressereignissen und können Erwartungshaltungen verändern (457). KVT-Verfahren liegen für Migränepatienten in gut ausgearbeiteten standardisierten Programmen vor und lassen sich ökonomisch sowohl als Einzel- als auch als Gruppentherapie mit gleicher Wirksamkeit durchführen (434, 439). Die KVT umfasst im Wesentlichen folgende Bausteine: Psychoedukation, Verbesserung der Selbstwahrnehmung, Modifikation schmerzbezogener Kognitionen, Modifikation sozialer Beeinträchtigung, Modifikation migränespezifischer dysfunktionaler Lebensstile (ausführliche Beschreibung der Behandlungsmodule bei Fritsche et al. (458)). Verbesserungen bleiben bis zu 5 Jahre erhalten. Angaben zur differenziellen Wirksamkeit einzelner verhaltenstherapeutischer Verfahren – insbesondere der KVT – sind Tab. 6 zu entnehmen.

Tabelle 6

**Differenzielle Besserung (in Prozent und Effektstärke) der Migräneaktivität durch verhaltenstherapeutische Behandlungsverfahren (445, 459)**

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

Die Wirksamkeit psychologischer Therapie bei Migräne wird in mehreren Übersichtsarbeiten belegt (451). Studien nach 2000 sind meist Beobachtungsstudien zur psychologischen Behandlung des Kopfschmerzes bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln bei Migräne (460), Überprüfung additiver Effekte bei der Kombination Verhaltenstherapie und Pharmakotherapie (461), Behandlung von Komorbiditäten (462), Erfolgsprädiktorensuche (463), Überprüfung kosteneffektiver Applikationen unter Einsatz neuer Medien (464), Selbsthilfe durch Migränepatienten (465), Verhaltenstherapie bei Kindern mit Migräne (466) und vor allem zur multidisziplinären Behandlung (437).

## **Kombinierte pharmakologische und psychologische Therapie**

### **Empfehlung**

- [ Die medikamentöse Therapie soll durch nicht medikamentöse Verfahren der Verhaltenstherapie (z.B. Entspannungsverfahren) ergänzt werden. Zusätzlich zur medikamentösen Therapie kann auch eine Verhaltenstherapie als Prophylaxe durchgeführt werden.

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 einer stationären Medikamentenpause (467). Die neueste und einzige placebokontrollierte Kombinationsstudie zur Migräneprophylaxe verglich an insgesamt 232 Migränepatienten mit mindestens drei 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 (461). 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.

## **Internetbasierte Angebote und Smartphone-Applications**

### **Empfehlung**

- [ Internetbasierte Angebote und Smartphone-Applications werden in den nächsten Jahren eine wichtige Rolle spielen und die Therapie der Migräne komplementär ergänzen. Von einer generellen Empfehlung muss trotz möglichen Potenzials zurzeit allerdings abgesehen werden, da für viele der verfügbaren Angebote weder Qualitätsstandards noch aussagekräftige Evaluationsstudien vorliegen.

Internetbasierte Angebote, E-Mail-gestützte Behandlung, Telemedizin und Smartphone-Applications sind interessante und vielversprechende Therapieangebote, die z.T. schon ihren Einsatz in der Psychotherapie fanden (s.o. (429, 440–444)). Zurzeit ist eine Vielfalt von kopfschmerzrelevanten Angeboten verfügbar (z.B. Kopfschmerztagebücher, Entspannungs-Apps), sodass ein umfassender, systematischer Überblick schwerfällt. Bemängelt werden bei vielen Angeboten eine mangelnde Qualitätssicherung (fehlende Standards und Regulierung) sowie ein mangelnder Einbezug von Kopfschmerzexperten und Patienten bei der Entwicklung. Es gibt eine Reihe von Forschungsprojekten, die aktuell an qualitativ höherwertigen therapeutischen Angeboten arbeiten, sodass in absehbarer Zeit aussagekräftige Evaluationsstudien vorliegen

dürften. Den interessierten Leser verweisen wir auf aktuelle Übersichtsarbeiten zu diesem Thema (468–474).

## 10 Verfahren ohne (bisherigen) 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 (475). 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 (476). Zunehmend beschäftigen sich wissenschaftliche Studienansätze mit der Physiotherapie. Die derzeitige Datenlage belegt die Wirksamkeit von manualtherapeutischen Verfahren in der Migränetherapie jedoch noch nicht (477). Der Zusammenhang zwischen einer Myoarthopathie der Kaumuskulatur (Synonym kranio-mandibuläre Dysfunktion) und der Migräne bzw. der Kopfschmerzfrequenz von Migränepatienten wurde mehrfach gezeigt. Der Nachweis, dass eine Behandlung mit Aufbisschiene in der Therapie der Migräne tatsächlich wirksam ist, steht jedoch aus (478). Ebenso ist von der Corrugator-Chirurgie abzuraten.

### **Verfahren mit derzeit fehlendem Wirksamkeitsnachweis sind (unvollständige Auflistung):**

- [ Alimentäre Diäten
- [ Augen-Laser-Akupunktur
- [ Chiropraktische Therapie
- [ Corrugator-Chirurgie
- [ Kolonhydrotherapie
- [ Entfernung von Amalgamfüllungen
- [ Frischzell-Therapie
- [ Fußzonenreflexmassage
- [ Gebisskorrektur
- [ Hyperbare Sauerstofftherapie
- [ Hysterektomie
- [ Magnetfeldbehandlung
- [ Neuraltherapie

- [ Ozontherapie
- [ Piercings
- [ Psychoanalyse
- [ Psychophonie
- [ Sanierung vermeintlicher Pilzinfektionen des Darmes
- [ Tonsillektomie

## 11 Redaktionskomitee

Hans-Christoph Diener

Dagny Holle-Lee

Stefan Nägel

Klinik für Neurologie und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum  
Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45128 Essen

Thomas Dresler

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Tübingen  
Graduiertenschule & Forschungsnetzwerk LEAD,  
Universität Tübingen, Gartenstraße 29, 72074 Tübingen

Charly Gaul

Migräne- und Kopfschmerzambulanz Königstein  
Ölmühlweg 31, 61462 Königstein im Taunus

Hartmut Göbel

Katja Heinze-Kuhn  
Schmerzambulanz Kiel, Heikendorfer Weg 9–27, 24149 Kiel

Tim Jürgens

Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Nervenheilkunde  
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock

Peter Kropp

Bianca Meyer  
Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie  
Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Nervenheilkunde  
Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock

Arne May

Laura Schulte  
Institut für Systemische Neurowissenschaften  
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE)  
Gebäude W34, 3. Stock, Martinistraße 52, D-20246 Hamburg

Kasja Solbach

Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45128 Essen

Andreas Straube

Katharina Kamm

Stephanie Förderreuther

Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Klinikum Großhadern, Marchioninistr. 15, 81377 München

**Für die Schweiz:**

Andreas Gantenbein

RehaClinic Bad Zurzach, Quellenstrasse 34, CH-5330 Bad Zurzach

Jens Petersen

Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich

Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, Schweiz

Peter Sandor

RehaClinic Bad Zurzach, Quellenstrasse 34, CH-5330 Bad Zurzach, Schweiz

**Für Österreich:**

Christian Lampl

Ordensklinikum Linz

Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz Betriebsgesellschaft m.b.H.

Seilerstätte 4, 4010 Linz, Österreich

**Federführende Autoren/Koordinatoren:**

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Klinik für Neurologie und Westdeutsches  
Kopfschmerzzentrum, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45128 Essen

PD Dr. Charly Gaul, Migräne- und Kopfschmerzklinik Königstein,  
Ölmühlweg 31, 61462 Königstein im Taunus

Prof. Dr. Peter Kropp, Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie,  
Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Nervenheilkunde, Gehlsheimer Straße 20,  
18147 Rostock

Redaktion: Hans-Christoph Diener, Steffen Nägel, Charly Gaul

Diese Leitlinie wurde von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie  
(DGN) sowie der Deutschen Migräne-Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) verabschiedet.

**Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1**

## 12 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Interessenkonflikte schaffen ein Risiko dafür, dass professionelles Urteilsvermögen oder Handeln unangemessen beeinflusst wird. Sie manifestieren sich durch das Nebeneinander von primären Interessen (z.B. bei Leitlinienautoren die Formulierung evidenz- und konsensbasierter Empfehlungen zur Verbesserung der Versorgungsqualität) und sekundären Interessen (z.B. direkte und indirekte finanzielle, akademische, klinische, persönliche). Interessenkonflikte sind oft unvermeidbar, aber nicht zwangsläufig problematisch im Hinblick auf eine Beeinflussung der Leitlinieninhalte. Entscheidend für die Legitimation und Glaubwürdigkeit von Leitlinien sind Transparenz und der faire, vernünftige Umgang mit Interessenkonflikten.

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator bzw. Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Im Formblatt wurden die Ausfüllenden gebeten, bei den dargelegten Interessen mit anzugeben, ob ein thematischer Bezug zur Leitlinie/zum Leitlinienthema besteht. Bei unvollständigen Angaben wurde Nachbesserung eingefordert. Abgefragt wurde auch die Höhe der Bezüge, die jedoch nicht veröffentlicht werden. Eine Selbsteinschätzung fand nicht mehr statt.

Alle Interessenerklärungen wurden geprüft und durch einen anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN auf potenzielle thematisch relevante Interessen begutachtet.

### Bewertungskriterien

Folgende Kriterien/Angaben wurden im Hinblick auf einen **vorliegenden thematischen Bezug**, die **absolute Höhe der Bezüge** sowie die **Art und die Intensität der Beziehung**, geprüft:

- [ Gutachter/Beratertätigkeit: bezahlte Gutachter-/Beratertätigkeit
- [ Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat/Advisory Board
- [ Vorträge
- [ Autoren- oder Koautorenschaft
- [ Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien
- [ Eigentümerinteressen (Patente, Aktienbesitz)
- [ Indirekte Interessen (Mitgliedschaft/Funktion in Interessenverbänden, Schwerpunkte wissenschaftlicher u. klinischer Tätigkeiten)

Interessenkonflikte können nach AWMF-Regularien als *keine*, *gering*, *moderat*, *hoch* eingeschätzt werden.

### 50%-Regel der DGN

Eine spezielle Vorgabe der DGN seit Mai 2014 sieht vor, dass für eine ausgewogene Zusammensetzung der Leitliniengruppe mindestens 50 Prozent der an der Leitlinie Beteiligten keine

oder nur geringe für die Leitlinie relevanten Interessenkonflikte haben dürfen. Die DGN hat sich zur Einführung der 50%-Regel entschieden, weil damit bei Abstimmungen kein Überhang von Partikularinteressen entstehen kann.

#### **Bewertung der dargelegten Interessen**

Das Redaktionskomitee umfasst 20 Mitglieder, davon 3 federführende Autoren. Von der Gesamtgruppe sind 19 Mitglieder frei von Interessenkonflikten oder besitzen lediglich geringe thematisch relevante Interessenkonflikte. Als moderater Interessenkonflikt (1 Mitglied) wurden persönliche Zuwendungen mit Bezug zur Leitlinie seitens Allergan Pharma gesehen. Der Autor hat an der betreffenden Thematik „chronische Migräne“ nicht mitgearbeitet.

Die 50%-Regel der DGN, d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden dürfen keine oder nur geringe themenbezogene Interessenkonflikte besitzen, wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Beteiligten sowie deren Bewertung sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe Anhang) aufgeführt.

## 13 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie entstand ohne Finanzierung durch Dritte.

## 14 Methodik der Leitlinienerstellung

Die DGN und die DMKG nominierten Autoren für die Leitlinie. Jeder der Autoren war für die Erstformulierung eines zugewiesenen Abschnittes der Leitlinie zuständig. Zu diesem Zweck wurde jeweils eine Literaturrecherche der letzten 10 Jahre durchgeführt.

Die erste Gesamtversion wurde dann in einem iterativen Delphi-Verfahren insgesamt 4-mal an alle Autoren mit der Bitte um Korrektur und Ergänzung geschickt. Die LL wurde bei einem Treffen in Berlin am 29.11.2017 von den dort anwesenden Autoren verabschiedet.

## 15 Literatur

- [ 1. Diener HC. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der DGN: Georg Thieme Verlag; 2012.
- [ 2. Kropp P, Meyer B, Dresler T, Fritsche G, Gaul C, Niederberger U, et al. [Relaxation techniques and behavioural therapy for the treatment of migraine: Guidelines from the German Migraine and Headache Society]. *Schmerz*. 2017;31(5):433-47.
- [ 3. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968-81.
- [ 4. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, 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(17):1346-53.
- [ 5. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, 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(17):1337-45.
- [ 6. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aube M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(2 Suppl 2):S1-59.
- [ 7. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain*. 2014;15:2.
- [ 8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
- [ 9. Riesco N, Perez-Alvarez AI, Verano L, Garcia-Cabo C, Martinez-Ramos J, Sanchez-Lozano P, et al. Prevalence of cranial autonomic parasympathetic symptoms in chronic migraine: Usefulness of a new scale. *Cephalalgia*. 2016;36(4):346-50.
- [ 10. Maytal J, Young M, Shechter A, Lipton RB. Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. *Neurology*. 1997;48(3):602-7.
- [ 11. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
- [ 12. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
- [ 13. Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Oezyurt M, Kaesewinkel K, et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain*. 2012;13(3):215-23.

- [ 14. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010;11(4):289-99.
- [ 15. Burch RC, Loder S, Loder E, Smitherman TA. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache*. 2015;55(1):21-34.
- [ 16. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(12):1088-97.
- [ 17. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010;30(9):1065-72.
- [ 18. Rosenberg JH, Silberstein SD. The headache of SAH responds to sumatriptan. *Headache*. 2005;45(5):597-8.
- [ 19. Thorlund K, Mills EJ, Wu P, Ramos E, Chatterjee A, Druyts E, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia*. 2014;34(4):258-67.
- [ 20. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*. 2015;55 Suppl 4:221-35.
- [ 21. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358(9294):1668-75.
- [ 22. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 2002;22(8):633-58.
- [ 23. Xu H, Han W, Wang J, Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *J Headache Pain*. 2016;17(1):113.
- [ 24. Thorlund K, Toor K, Wu P, Chan K, Druyts E, Ramos E, et al. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: A network meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(10):965-78.
- [ 25. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (intranasal route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):CD009663.
- [ 26. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):CD008615.
- [ 27. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):CD009665.
- [ 28. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (rectal route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):CD009664.
- [ 29. Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A, Becker WJ, Boes-Hansen S, Farkkila M. 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(9):653-67.

- [ 30. Dodick D, Brandes J, Elkind A, Mathew N, Rodichok L. 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(2):125-36.
- [ 31. Gawel M, Aschoff J, May A, Charlesworth BR, Team RS. 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(1):7-16.
- [ 32. Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(5):CD008616.
- [ 33. Ferrari M. How to assess and compare drugs in the management of migraine: success rates in terms of response and recurrence. *Cephalalgia*. 1999;19(23 suppl):2-8.
- [ 34. Ferrari MD, James MH, Bates D, Pilgrim A, Ashford E, Anderson BA, et al. Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. *Cephalalgia*. 1994;14(5):330-8.
- [ 35. Geraud G, Keywood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache*. 2003;43(4):376-88.
- [ 36. Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks – a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia*. 1993;13(4):238-44.
- [ 37. Mathew NT. Naratriptan: a review. *Expert Opin Investig Drugs*. 1999;8(5):687-95.
- [ 38. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325(5):316-21.
- [ 39. Becker W. A placebo-controlled, dose-defining study of sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine. *Frontiers in Headache Research*. 1997;6:207-12.
- [ 40. Ryan R, Elkind A, Baker CC, Mullican W, DeBussey S, Asgharnejad M. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. Results of two clinical studies. *Neurology*. 1997;49(5):1225-30.
- [ 41. 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(4):399-403.
- [ 42. Cortelli P, Allais G, Tullo V, Benedetto C, Zava D, Omboni S, 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:S95-8.
- [ 43. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, Getson A, Norman B, Block GA, et al. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. Rizatriptan Protocol 046 Study Group. *Headache*. 1998;38(10):737-47.
- [ 44. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, Giacobuzzo M, Paz J, Malbecq W, et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan 030 Study Group. *Headache*. 1998;38(10):748-55.
- [ 45. Tfelt-Hansen P, Ryan RE, Jr. Oral therapy for migraine: comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. *Neurology*. 2000;55(9 Suppl 2):S19-24.

- [ 46. Ng-Mak DS, Hu XH, Bigal M. Migraine treatment with rizatriptan and almotriptan: a crossover study. *Headache*. 2009;49(5):655-62.
- [ 47. Diener HC. Eletriptan in migraine. *Expert Rev Neurother*. 2005;5(1):43-53.
- [ 48. Savi L, Omboni S, Lisotto C, Zanchin G, Ferrari MD, Zava D, et al. A double-blind, randomized, multicenter, Italian study of frovatriptan versus rizatriptan for the acute treatment of migraine. *J Headache Pain*. 2011;12(2):219-26.
- [ 49. Bartolini M, Giamberardino MA, Lisotto C, Martelletti P, Moscato D, Panascia B, et al. Frovatriptan versus almotriptan for acute treatment of menstrual migraine: analysis of a double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian, comparative study. *J Headache Pain*. 2012;13(5):401-6.
- [ 50. Stark S, Spierings EL, McNeal S, Putnam GP, Bolden-Watson CP, O'Quinn S. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache*. 2000;40(7):513-20.
- [ 51. Goldstein J, Tiseo PT, Albert KS, Li C, Sikes CR. Eletriptan in migraine patients reporting unsatisfactory response to rizatriptan. *Headache*. 2006;46(7):1142-50.
- [ 52. Seeburger JL, Taylor FR, Friedman D, Newman L, Ge Y, Zhang Y, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan for the treatment of acute migraine in sumatriptan non-responders. *Cephalalgia*. 2011;31(7):786-96.
- [ 53. Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, Floeter T, et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*. 2004;24(11):947-54.
- [ 54. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Elkind AH, Smith TR, Gallagher RM, et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. *Headache*. 2005;45(8):973-82.
- [ 55. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *The Lancet*. 1995;346(8980):923-6.
- [ 56. Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo M, Ciccarese M, Prudenzano MP, Livrea P. Comparison of tolerability and efficacy of a combination of paracetamol + caffeine and sumatriptan in the treatment of migraine attack: a randomized, double-blind, double-dummy, cross-over study. *J Headache Pain*. 2012;13(8):669-75.
- [ 57. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. *Cephalalgia*. 1999;19(4):232-40.
- [ 58. Misra UK, Kalita J, Yadav RK. Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial. *J Headache Pain*. 2007;8(3):175-9.
- [ 59. Diamond ML, Hettiarachchi J, Hilliard B, Sands G, Nett R. Effectiveness of eletriptan in acute migraine: primary care for Excedrin nonresponders. *Headache*. 2004;44(3):209-16.
- [ 60. Diener HC. 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. The ASASUMAMIG Study Group. *Cephalalgia*. 1999;19(6):581-8; discussion 42.

- [ 61. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. *Eur Neurol.* 1991;31(5):314-22.
- [ 62. Christie S, Gobel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M, et al. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol.* 2003;49(1):20-9.
- [ 63. Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ, 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(2):99-107.
- [ 64. Lainez MJ, Galvan J, Heras J, Vila C. Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. *Eur J Neurol.* 2007;14(3):269-75.
- [ 65. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA.* 2007;297(13):1443-54.
- [ 66. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(8):965-73.
- [ 67. Lipton RB, Dodick DW, Adelman JU, Kaniecki RG, Lener SE, White JD, et al. Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia.* 2009;29(8):826-36.
- [ 68. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD008541.
- [ 69. Silberstein S, McDonald SA, Goldstein J, Aurora S, Lener SE, White J, et al. Sumatriptan/naproxen sodium for the acute treatment of probable migraine without aura: a randomized study. *Cephalalgia.* 2014;34(4):268-79.
- [ 70. Freitag F, Diamond M, Diamond S, Janssen I, Rodgers A, Skobieranda F. Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. *Headache.* 2008;48(6):921-30.
- [ 71. Tullo V, Valguarnera F, Barbanti P, Cortelli P, Sette G, Allais G, et al. Comparison of frovatriptan plus dexketoprofen (25 mg or 37.5 mg) with frovatriptan alone in the treatment of migraine attacks with or without aura: a randomized study. *Cephalalgia.* 2014;34(6):434-45.
- [ 72. Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache.* 2003;43(7):729-33.
- [ 73. Cady R, Elkind A, Goldstein J, Keywood C. 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(9):1465-72.
- [ 74. Dowson AJ, Massiou H, Lainez JM, Cabarrocas X. Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset. *Headache.* 2004;44(4):318-22.

- [ 75. Freitag F, Smith T, Mathew N, Rupnow M, Greenberg S, Mao L, et al. Effect of early intervention with almotriptan vs placebo on migraine-associated functional disability: results from the AEGIS Trial. *Headache*. 2008;48(3):341-54.
- [ 76. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, et al. Early vs. non-early intervention in acute migraine-'Act when Mild (AwM)'. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia*. 2008;28(4):383-91.
- [ 77. Cady RK, Freitag FG, Mathew NT, Elkind AH, Mao L, Fisher AC, et al. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. *Headache*. 2009;49(3):350-63.
- [ 78. Lanteri-Minet M, Diaz-Insa S, Leone M, Vila C, Clissold SP, Study S. Efficacy of almotriptan in early intervention for treatment of acute migraine in a primary care setting: the START study. *Int J Clin Pract*. 2010;64(7):936-43.
- [ 79. Welch KMA, Mathew NT, Stone P, Rosamond W, Saiers J, Gutterman D. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia*. 2000;20:687-95.
- [ 80. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, Conti V, Vignatelli L, D'Alessandro R, et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia*. 2015;35(2):118-31.
- [ 81. Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology*. 1994;44(9):1587-92.
- [ 82. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol*. 2004;11(10):671-7.
- [ 83. Hall G, Brown M, Mo J, MacRae K. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology*. 2004;62:563-8.
- [ 84. Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events in migraine patients. *Headache*. 2004;44(7):642-51.
- [ 85. Mathew PG, Krel R, Buddhdev B, Ansari H, Joshi SG, Spinner WD, et al. A retrospective analysis of triptan and the use for basilar and hemiplegic migraine. *Headache*. 2016.
- [ 86. Gardner DM, Lynd LD. Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother*. 1998;32(1):33-8.
- [ 87. Sclar DA, Robison LM, Skaer TL. Concomitant triptan and SSRI or SNRI use: a risk for serotonin syndrome. *Headache*. 2008;48(1):126-9.
- [ 88. Evans RW, Tepper SJ, Shapiro RE, Sun-Edelstein C, Tietjen GE. The FDA alert on serotonin syndrome with use of triptans combined with selective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: American Headache Society position paper. *Headache*. 2010;50(6):1089-99.
- [ 89. Tfelt-Hansen PC. Delayed absorption of many (paracetamol, aspirin, other NSAIDs and zolmitriptan) but not all (sumatriptan, rizatriptan) drugs during migraine attacks and most likely normal gastric emptying outside attacks. A review. *Cephalalgia*. 2017;37(9):892-901.
- [ 90. Tokola RA. The effect of metoclopramide and prochlorperazine on the absorption of effervescent paracetamol in migraine. *Cephalalgia*. 1988;8(3):139-47.

- [ 91. Volans GN. The effect of metoclopramide on the absorption of effervescent aspirin in migraine. *Br J Clin Pharmacol.* 1975;2(1):57-63.
- [ 92. Aurora SK, Kori SH, Barrodale P, McDonald SA, Haseley D. Gastric stasis in migraine: more than just a paroxysmal abnormality during a migraine attack. *Headache.* 2006;46(1):57-63.
- [ 93. Saguil A, Herness J. Aspirin with or without antiemetic for acute migraine headaches in adults. *American family physician.* 2014;89(3):176-7.
- [ 94. Waelkens J. Domperidone in the prevention of complete classical migraine. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;284(6320):944.
- [ 95. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia.* 1984;4(2):85-90.
- [ 96. Ross-Lee L, Heazlewood V, Tyrer JH, Eadie MJ. Aspirin treatment of migraine attacks: plasma drug level data. *Cephalalgia.* 1982;2(1):9-14.
- [ 97. 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(2):107-11.
- [ 98. MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K. Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. *Cephalalgia.* 1993;13(2):124-7.
- [ 99. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(4):CD008041.
- [ 100. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med.* 1995;2(7):597-602.
- [ 101. Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, Bijur PE, Esses D, Solorzano C, et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology.* 2005;64(3):463-8.
- [ 102. Griffith JD, Mycyk MB, Kyriacou DN. Metoclopramide versus hydromorphone for the emergency department treatment of migraine headache. *J Pain.* 2008;9(1):88-94.
- [ 103. Salazar G, Fragoso M, Vergez L, Sergio P, Cuello D. Metoclopramide as an analgesic in severe migraine attacks: an open, single-blind, parallel control study. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2011;6(2):141-5.
- [ 104. Friedman BW, Mulvey L, Esses D, Solorzano C, Paternoster J, Lipton RB, et al. Metoclopramide for acute migraine: a dose-finding randomized clinical trial. *Ann Emerg Med.* 2011;57(5):475-82 e1.
- [ 105. Eken C. Critical reappraisal of intravenous metoclopramide in migraine attack: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2015;33(3):331-7.
- [ 106. Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, Allen CL, Arthur DC. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1990;19(10):1083-7.
- [ 107. Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens A. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med.* 1993;22(2):191-5.

- [ 108. Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. Randomized, Placebo-Controlled Evaluation of Prochlorperazine Versus Metoclopramide for Emergency Department Treatment of Migraine Headache. *Annals of Emergency Medicine*. 1995;26(5):541-6.
- [ 109. Cete Y, Dora B, Ertan C, Ozdemir C, Oktay C. 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(3):199-204.
- [ 110. 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(3):262-4.
- [ 111. Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2004;329(7479):1369-73.
- [ 112. Friedman BW, Garber L, Yoon A, Solorzano C, Wollowitz A, Esses D, et al. Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. *Neurology*. 2014;82(11):976-83.
- [ 113. Balbin JE, Nerenberg R, Baratloo A, Friedman BW. Intravenous fluids for migraine: a post hoc analysis of clinical trial data. *Am J Emerg Med*. 2016;34(4):713-6.
- [ 114. Aube M. Migraine in pregnancy. *Neurology*. 1999;53(4 Suppl 1):S26-8.
- [ 115. Huppert D, Strupp M, Muckter H, Brandt T. Which medication do I need to manage dizzy patients? *Acta oto-laryngologica*. 2011;131(3):228-41.
- [ 116. Lane PL, McLellan BA, Baggoley CJ. Comparative efficacy of chlorpromazine and meperidine with dimenhydrinate in migraine headache. *Ann Emerg Med*. 1989;18(4):360-5.
- [ 117. Stiell IG, Dufour DG, Moher D, Yen M, Beilby WJ, Smith NA. Methotrimeprazine versus meperidine and dimenhydrinate in the treatment of severe migraine: a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. 1991;20(11):1201-5.
- [ 118. Teggi R, Colombo B, Gatti O, Comi G, Bussi M. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate in the prophylactic therapy of vestibular migraine: an observational study. *Neurol Sci*. 2015;36(10):1869-73.
- [ 119. Friedman BW, Cabral L, Adewunmi V, Solorzano C, Esses D, Bijur PE, et al. Diphenhydramine as Adjuvant Therapy for Acute Migraine: An Emergency Department-Based Randomized Clinical Trial. *Ann Emerg Med*. 2016;67(1):32-9.e3.
- [ 120. Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache*. 2009;49(1):79-89.
- [ 121. Lecchi M, D'Alonzo L, Negro A, Martelletti P. Pharmacokinetics and safety of a new aspirin formulation for the acute treatment of primary headaches. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2014;10(10):1381-95.
- [ 122. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4):Cd008041.
- [ 123. Chabriat H, Joire JE, Danchot J, Grippon P, Bousser MG. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1994;14(4):297-300.

- [ 124. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(4):Cd008039.
- [ 125. Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans FT, Stewart WF, 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(4):233-43.
- [ 126. Havanka-Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache.* 1989;29(8):507-9.
- [ 127. Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia.* 1992;12(3):169-71; discussion 28.
- [ 128. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Aldington DJ. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *European journal of pain (London, England).* 2015;19(9):1213-23.
- [ 129. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(4):Cd008040.
- [ 130. Leinisch E, Evers S, Kaempfe N, Kraemer C, Sostak P, Jurgens T, 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(3):396-400.
- [ 131. Mehuys E, Paemeleire K, Crombez G, Adriaens E, Van Hees T, Demarche S, et al. The heterogeneity of headache patients who self-medicate: a cluster analysis approach. *Pain.* 2016;157(7):1464-71.
- [ 132. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. 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.* 2005;25(10):776-87.
- [ 133. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Ryan RE, Jr., Lipton RB. 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.* 2006;46(3):444-53.
- [ 134. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Jr., Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol.* 1998;55(2):210-7.
- [ 135. Dong Z, Chen X, Steiner TJ, Hou L, Di H, He M, et al. Medication-overuse headache in China: clinical profile, and an evaluation of the ICHD-3 beta diagnostic criteria. *Cephalalgia.* 2015;35(8):644-51.
- [ 136. Da Silva AN, Lake AE, 3rd. Clinical aspects of medication overuse headaches. *Headache.* 2014;54(1):211-7.
- [ 137. Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, Christiaens T, Van Bortel L, Van Tongelen I, et al. [Self-medication of regular headache: a community pharmacy-based survey in Belgium]. *Journal de pharmacie de Belgique.* 2012(2):4-10.

- [ 138. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF, Bigal M. Patterns of medication use by chronic and episodic headache sufferers in the general population: results from the frequent headache epidemiology study. *Cephalalgia*. 2010;30(3):321-8.
- [ 139. Trucco M, Meineri P, Ruiz L, Gionco M. Medication overuse headache: withdrawal and prophylactic therapeutic regimen. *Headache*. 2010;50(6):989-97.
- [ 140. Choi JC, Lee JS, Kang SY, Kang JH, Bae JM. Chronic daily headache with analgesics overuse in professional women breath-hold divers. *Headache*. 2008;48(7):1037-43.
- [ 141. Imai N, Kitamura E, Konishi T, Suzuki Y, Serizawa M, Okabe T. Clinical features of probable medication-overuse headache: a retrospective study in Japan. *Cephalalgia*. 2007;27(9):1020-3.
- [ 142. Trucco M, Meineri P, Ruiz L. Preliminary results of a withdrawal and detoxification therapeutic regimen in patients with probable chronic migraine and probable medication overuse headache. *J Headache Pain*. 2005;6(4):334-7.
- [ 143. Cupini LM, Calabresi P. Medication-overuse headache: pathophysiological insights. *J Headache Pain*. 2005;6(4):199-202.
- [ 144. Smith TR, Stoneman J. Medication overuse headache from antimigraine therapy: clinical features, pathogenesis and management. *Drugs*. 2004;64(22):2503-14.
- [ 145. Diener HC, Peil H, 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(14):1466-76.
- [ 146. Goldstein J, Hoffman HD, Armellino JJ, Battikha JP, Hamelsky SW, Couch J, 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(7):684-91.
- [ 147. Silberstein SD. Menstrual migraine. *J Womens Health Gend Based Med*. 1999;8(7):919-31.
- [ 148. Karabetsos A, Karachalios G, Bourlinou P, Reppa A, Koutri R, Fotiadou A. Ketoprofen versus paracetamol in the treatment of acute migraine. *Headache*. 1997;37(1):12-4.
- [ 149. Allais G, De Lorenzo C, Airola G, Peano S, Benedetto C. [Dexketoprofen trometamol in the treatment of acute migraine attack]. *Minerva Med*. 2000;91(7-8):153-9.
- [ 150. Dib M, Massiou H, Weber M, Henry P, Garcia-Acosta S, Bousser MG, et al. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. *Neurology*. 2002;58(11):1660-5.
- [ 151. Tulunay FC, Ergun H, Gulmez SE, Ozbenli T, Ozmenoglu M, Boz C, et al. The efficacy and safety of dipyron (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study. *Funct Neurol*. 2004;19(3):197-202.
- [ 152. Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Dipyron for acute primary headaches. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD004842.

- [ 153. Göbel H, Heinze A, Niederberger U, Witt T, Zumbroich V. Efficacy of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Cephalgia*. 2004;24:888-93.
- [ 154. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Maguire T, Roy YM, Tyrrell L. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(11):CD010794.
- [ 155. Diener HC, Montagna P, Gacs G, Lyczak P, Schumann G, Zoller B, et al. Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, crossover study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo. *Cephalgia*. 2006;26(5):537-47.
- [ 156. Massiou H, Serrurier D, Lasserre O, Bousser MG. Effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double-blind study versus placebo. *Cephalgia*. 1991;11(2):59-63.
- [ 157. Peroutka SJ, Lyon JA, Swarbrick J, Lipton RB, Kolodner K, Goldstein J. 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(2):136-41.
- [ 158. Engindeniz Z, Demircan C, Karli N, Armagan E, Bulut M, Aydin T, 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(3):143-8.
- [ 159. Del Bene E, Poggioni M, Garagiola U, Maresca V. Intramuscular treatment of migraine attacks using diclofenac sodium: a crossover clinical trial. *J Int Med Res*. 1987;15(1):44-8.
- [ 160. Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, Kudrow DB, Hewitt DJ, Jordan DM, et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005;45(10):1317-27.
- [ 161. Totzeck A, Gaul C. [The role of opioids in the treatment of primary headache disorders]. *Schmerz*. 2014;28(2):135-40.
- [ 162. Evers S. The efficacy of triptans in childhood and adolescence migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(7):342.
- [ 163. Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, Reilich P, Ebinger F, Heinen F. Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache. *Neuropediatrics*. 2013;44(1):3-19.
- [ 164. 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. *Cephalgia*. 1999;19:581-8.
- [ 165. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metamizol (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache – a placebo-controlled study. *Cephalgia*. 2001;21(2):90-5.
- [ 166. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2002;42(9):862-71.

- [ 167. Lenaerts M, Bastings E, Sianard J, Schoenen J. 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(2):126-9.
- [ 168. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limmroth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Headache.* 2005;45(1):42-6.
- [ 169. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, Latev A, Rosa K, Zias E, et al. Randomized study of IV prochlorperazine plus diphenhydramine vs IV hydromorphone for migraine. *Neurology.* 2017;89(20):2075-82.
- [ 170. Elenbaas RM, Iacono CU, Koellner KJ, Pribble JP, Gratton M, Racz G, et al. Dose effectiveness and safety of butorphanol in acute migraine headache. *Pharmacotherapy.* 1991;11(1):56-63.
- [ 171. Hoffert MJ, Couch JR, Diamond S, Elkind AH, Goldstein J, Kohlerman NJ, 3rd, et al. Transnasal butorphanol in the treatment of acute migraine. *Headache.* 1995;35(2):65-9.
- [ 172. 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.
- [ 173. Krusz JC, Scott V, Belanger J. Intravenous propofol: unique effectiveness in treating intractable migraine. *Headache.* 2000;40(3):224-30.
- [ 174. Drummond-Lewis J, Scher C. Propofol: a new treatment strategy for refractory migraine headache. *Pain Med.* 2002;3(4):366-9.
- [ 175. Moshtaghion H, Heiranizadeh N, Rahimdel A, Esmaeili A, Hashemian H, Hekmatimoghaddam S. The Efficacy of Propofol vs. Subcutaneous Sumatriptan for Treatment of Acute Migraine Headaches in the Emergency Department: A Double-Blinded Clinical Trial. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain.* 2015;15(8):701-5.
- [ 176. Woldeamanuel YW, Rapoport AM, Cowan RP. The place of corticosteroids in migraine attack management: A 65-year systematic review with pooled analysis and critical appraisal. *Cephalalgia.* 2015;35(11):996-1024.
- [ 177. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalova-Henriksen K, Stovner LJ, Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(4):209-19.
- [ 178. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache.* 2015;55(4):490-501.
- [ 179. O'Quinn S, Ephross SA, Williams V, Davis RL, Gutterman DL, Fox AW. Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 1999;263(1-2):7-12.
- [ 180. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. *CNS Drugs.* 2003;17(1):1-7.
- [ 181. Fiore M, Shields KE, Santanello N, Goldberg MR. Exposure to rizatriptan during pregnancy: post-marketing experience up to 30 June 2004. *Cephalalgia.* 2005;25(9):685-8.

- [ 182. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT<sub>1</sub> agonists in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2008;42(4):543-9.
- [ 183. Wood ME, Frazier JA, Nordeng HM, Lapane KL. Prenatal triptan exposure and parent-reported early childhood neurodevelopmental outcomes: an application of propensity score calibration to adjust for unmeasured confounding by migraine severity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(5):493-502.
- [ 184. MacGregor EA, Victor TW, Hu X, Xiang Q, Puenpatom RA, Chen W, et al. Characteristics of menstrual vs nonmenstrual migraine: a post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial. *Headache*. 2010;50(4):528-38.
- [ 185. Cady RK, Diamond ML, Diamond MP, Ballard JE, Lener ME, Dorner DP, et al. Sumatriptan-naproxen sodium for menstrual migraine and dysmenorrhea: satisfaction, productivity, and functional disability outcomes. *Headache*. 2011;51(5):664-73.
- [ 186. Mannix LK, Savani N, Landy S, Valade D, Shackelford S, Ames MH, 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(7):1037-49.
- [ 187. Savi L, Omboni S, Lisotto C, Zanchin G, Ferrari MD, Zava D, et al. Efficacy of frovatriptan in the acute treatment of menstrually related migraine: analysis of a double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian, comparative study versus rizatriptan. *J Headache Pain*. 2011;12(6):609-15.
- [ 188. Bigal M, Sheftell F, Tepper S, Tepper D, Ho TW, Rapoport A. A randomized double-blind study comparing rizatriptan, dexamethasone, and the combination of both in the acute treatment of menstrually related migraine. *Headache*. 2008;48(9):1286-93.
- [ 189. Melchart D, Linde K, Fischer P, White A, Allais G, Vickers A, et al. Acupuncture for recurrent headaches: a systematic review of randomized controlled trials. *Cephalalgia*. 1999;19(9):779-86; discussion 65.
- [ 190. Melchart D, Thormaehlen J, Hager S, Liao J, Linde K, Weidenhammer W. Acupuncture versus placebo versus sumatriptan for early treatment of migraine attacks: a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2003;253(2):181-8.
- [ 191. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130733.
- [ 192. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol*. 2006;59(4):652-61.
- [ 193. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*. 1991;31(5):333-40.
- [ 194. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002;22(7):491-512.
- [ 195. Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD003225.

- [ 196. Andersson PG, Dahl S, Hansen JH, Hansen PE, Hedman C, Kristensen TN, et al. Prophylactic treatment of classical and non-classical migraine with metoprolol – a comparison with placebo. *Cephalalgia*. 1983;3(4):207-12.
- [ 197. Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG, Gilhus NE, Hedman C, Hultgren M, et al. Classic migraine: effective prophylaxis with metoprolol. *Cephalalgia*. 1987;7(4):231-8.
- [ 198. Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel-groups comparison with placebo and dose-ranging follow-up. *Headache*. 1988;28(1):15-23.
- [ 199. Wörz R, Reinhardt-Benmalek B, Föh M, Grotemeyer KH, Scharafinski HW. Prevention of migraine using bisoprolol. Results of a double-blind study versus metoprolol. *Fortschr Med*. 1992;110(14):268-272.
- [ 200. van de Ven LL, Franke CL, Koehler PJ. Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1997;17(5):596-9.
- [ 201. Briggs RS, Millac PA. Timolol in migraine prophylaxis. *Headache*. 1979;19(7):379-81.
- [ 202. Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR, Reines SA. Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *JAMA*. 1984;252(18):2576-80.
- [ 203. Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P, Hakkarainen H, Olesen J. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta Neurol Scand*. 1984;69(1):1-8.
- [ 204. Stensrud P, Sjaastad O. Comparative trial of Tenormin (atenolol) and Inderal (propranolol) in migraine. *Headache*. 1980;20(4):204-7.
- [ 205. Forssman B, Lindblad CJ, Zbornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis. *Headache*. 1983;23(4):188-90.
- [ 206. Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, Javerfalk T, Hellman P, Akesson JA, et al. Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. *Headache*. 1987;27(7):372-4.
- [ 207. Schellenberg R, Lichtenthal A, Wohling H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and Metoprolol for Treating Migraine: An Advance on beta-Blocker Treatment? *Headache*. 2008;48(1):118-25.
- [ 208. Nanda RN, Johnson RH, Gray J, Keogh HJ, Melville ID. A double blind trial of acebutolol for migraine prophylaxis. *Headache*. 1978;18(1):20-2.
- [ 209. Ekbom K. Alprenolol for migraine prophylaxis. *Headache*. 1975;15(2):129-32.
- [ 210. Ekbom K, Zetterman M. Oxprenolol in the treatment of migraine. *Acta Neurol Scand*. 1977;56(2):181-4.
- [ 211. Sjaastad O, Stensrud P. Clinical trial of a beta-receptor blocking agent (LB 46) in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand*. 1972;48(1):124-8.
- [ 212. Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache*. 1981;21(6):235-9.
- [ 213. Manzoni GC, Bono G, Sacquegna T, Manna V, Lanfranchi M, Micieli G, et al. Flunarizine in common migraine: Italian cooperative trial. I. Short-term results and responders' definition. *Cephalalgia*. 1985;5 Suppl 2:149-53.

- [ 214. Baker C. Double-blind evaluation of flunarizine and placebo in the prophylactic treatment of migraine. *Headache*. 1987;27:288.
- [ 215. Bono G, Manzoni GC, Martucci N, Baldrati A, Farina S, Cassabgi F, et al. Flunarizine in common migraine: Italian cooperative trial. II. Long-term follow-up. *Cephalalgia*. 1985;5 Suppl 2:155-8.
- [ 216. Centonze V, Tesouro P, Trizio T, Magrone D, Vino M, Macinagrossa G, et al. Efficacy and tolerability of flunarizine in the prophylaxis of migraine. *Cephalalgia*. 1985;5 Suppl 2:165-8.
- [ 217. Sorensen PS, Hansen K, Olesen J. A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia*. 1986;6(1):7-14.
- [ 218. Diamond S, Freitag F. A double-blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache Quarterly-Current Treatment and Research*. 1993;4(2):169-72.
- [ 219. Gawel M, Kreeft J, Simard D, Nelson R. Flunarizine in the treatment of migraine with and without aura. *Canadian J Neurol Sci*. 1993;20(Suppl 2):S54.
- [ 220. Diener H, editor. Efficacy and tolerability of flunarizine and propranolol in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*; 1999
- [ 221. Pfaffenrath V, Oestreich 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(2):77-81.
- [ 222. Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Alslev T, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache*. 1991;31(10):650-7.
- [ 223. Diener H. Flunarizine for migraine prophylaxis. *Drug Treatment of Migraine and Other Headaches*. 17: Karger Publishers; 2000. p. 269-78.
- [ 224. McArthur JC, Marek K, Pestronk A, McArthur J, Peroutka SJ. Nifedipine in the prophylaxis of classic migraine: a crossover, double-masked, placebo-controlled study of headache frequency and side effects. *Neurology*. 1989;39(2 Pt 1):284-6.
- [ 225. European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of common migraine (migraine without aura). *Migraine-Nimodipine European Study Group (MINES)*. *Headache*. 1989;29(10):633-8.
- [ 226. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S, 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(12):2215-24.
- [ 227. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, Lainez MJ, Sandrini G, Wang SJ, et al. Topiramate in migraine prophylaxis – results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*. 2004;251(8):943-50.
- [ 228. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47(2):170-80.

- [ 229. Lainez MJ, Freitag FG, Pfeil J, Ascher S, Olson WH, Schwalen S. Time course of adverse events most commonly associated with topiramate for migraine prevention. *Eur J Neurol.* 2007;14(8):900-6.
- [ 230. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2007;27(7):814-23.
- [ 231. Diener HC, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B, et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6(12):1054-62.
- [ 232. Krymchantowski AV, da Cunha Jevoux C, Bigal ME. Topiramate plus nortriptyline in the preventive treatment of migraine: a controlled study for nonresponders. *J Headache Pain.* 2012;13(1):53-9.
- [ 233. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia.* 1997;17(2):103-8.
- [ 234. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology.* 2002;58(11):1652-9.
- [ 235. Janzen RWC, Gaul C. Migräneprophylaxe: Valproinsäure. Neues zum Off-label-use. *Dtsch Ärzteblatt.* 2015;112:12.
- [ 236. Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, Robieson WZ, Fugate JM, Abi-Saab WM, 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.* 2009;49(1):45-53.
- [ 237. Apostol G, Pakalnis A, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, 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.* 2009;49(1):36-44.
- [ 238. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(12):1730-2.
- [ 239. Brighina F, Palermo A, Aloisio A, Francolini M, Giglia G, Fierro B. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29(6):338-42.
- [ 240. Sadeghian H, Motiei-Langroudi R. Comparison of Levetiracetam and sodium Valproate in migraine prophylaxis: A randomized placebo-controlled study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015;18(1):45-8.
- [ 241. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia.* 1997;17(2):109-12.
- [ 242. Mohammadianinejad SE, Abbasi V, Sajedi SA, Majdinasab N, Abdollahi F, Hajmanouchehri R, et al. Zonisamide versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34(4):174-7.

- [ 243. Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. *Neurology*. 1976;26(2):121-7.
- [ 244. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol*. 1979;36(11):695-9.
- [ 245. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis: a comparison of propranolol and amitriptyline. *Archives of Neurology*. 1987;44(5):486-9.
- [ 246. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973;36(4):684-90.
- [ 247. Ziegler DK, Hurwitz A, Preskorn S, Hassanein R, Seim J. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine. Pharmacokinetic and therapeutic effects. *Arch Neurol*. 1993;50(8):825-30.
- [ 248. Lampl C, Huber G, Adl J, Luthringshausen G, Franz G, Marecek S, et al. Two different doses of amitriptyline ER in the prophylaxis of migraine: long-term results and predictive factors. *Eur J Neurol*. 2009;16(8):943-8.
- [ 249. Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, 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(3):542-59.
- [ 250. Couch JR. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2010;51(1):33-51.
- [ 251. Jacobs H. A trial of opipramol in the treatment of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972;35(4):500-4.
- [ 252. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;107(1):44-8.
- [ 253. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005;45(2):144-52.
- [ 254. Buring JE, Peto R, Hennekens CH. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. *JAMA*. 1990;264(13):1711-3.
- [ 255. Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, Evers S, Schoenen J, Eikermann A, et al. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia*. 2001;21(2):120-8.
- [ 256. Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol*. 2004;51(2):89-97.
- [ 257. Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM, Wilks K, Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology*. 2004;63(12):2240-4.
- [ 258. Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH, Investigators. The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis

- a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia*. 2002;22(7):523-32.
- [ 259. Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO<sub>2</sub>-extract (MIG-99) in migraine prevention – a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2005;25(11):1031-41.
  - [ 260. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grotemeyer KH, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine – a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1996;16(6):436-40.
  - [ 261. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia*. 1996;16(4):257-63.
  - [ 262. Noruzzadeh R, Modabbernia A, Aghamollai V, Ghaffarpour M, Harirchian MH, Salahi S, et al. Memantine for Prophylactic Treatment of Migraine Without Aura: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Headache*. 2016;56(1):95-103.
  - [ 263. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache*. 2001;41(2):119-28.
  - [ 264. Mulleners WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. *Cephalalgia*. 2008;28(6):585-97.
  - [ 265. Silberstein S, Saper J, Berenson F, Somogyi M, McCague K, D'Souza J. Oxcarbazepine in migraine headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2008;70(7):548-55.
  - [ 266. Bussone G, Cerbo R, Martucci N, Micieli G, Zanferrari C, Grazi L, et al. Alpha-dihydroergocryptine in the prophylaxis of migraine: a multicenter double-blind study versus flunarizine. *Headache*. 1999;39(6):426-31.
  - [ 267. 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.
  - [ 268. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology*. 1998;50(2):466-70.
  - [ 269. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2005;64(4):713-5.
  - [ 270. Slater SK, Nelson TD, Kabbouche MA, Lecates SL, Horn P, Segers A, 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(8):897-905.
  - [ 271. Gaul C, Diener HC, Danesch U, Migravent Study G. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain*. 2015;16:516.
  - [ 272. Chilson CN, Brown SJ. Role of botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of migraine headaches. *Ann Pharmacother*. 2005;39(12):2081-5.

- [ 273. Shuhendler AJ, Lee S, Siu M, Ondovcik S, Lam K, Alabdullatif A, 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(7):784-91.
- [ 274. Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A – a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia*. 2002;22(9):699-710.
- [ 275. Petri S, Tolle T, Straube A, Pfaffenrath V, Stefenelli U, Ceballos-Baumann A, et al. Botulinum toxin as preventive treatment for migraine: a randomized double-blind study. *Eur Neurol*. 2009;62(4):204-11.
- [ 276. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache*. 2000;40(6):445-50.
- [ 277. Gupta VK. Botulinum toxin – a treatment for migraine? A systematic review. *Pain Med*. 2006;7(5):386-94.
- [ 278. Naumann M, So Y, Argoff CE, Childers MK, Dykstra DD, Gronseth GS, 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(19):1707-14.
- [ 279. Conway S, Delplanche C, Crowder J, Rothrock J. Botox therapy for refractory chronic migraine. *Headache*. 2005;45(4):355-7.
- [ 280. Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, Christie SN, Degryse RE, Turkel CC, et al. Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(9):1126-37.
- [ 281. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, 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(7):804-14.
- [ 282. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, 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(7):793-803.
- [ 283. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, Degryse RE, Turkel CC, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(1):61-70.
- [ 284. Diener H, Dodick D, DeGryse R, Turkel C. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-Week Pooled subgroup analysis of patients without medication overuse (Abstract). *J Headache Pain* 2012;3rd European Headache and Migraine Trust International Congress – EHMTIC, September 20-23, 2012.
- [ 285. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, 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(6):921-36.

- [ 286. Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD, 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(4):315-24.
- [ 287. Blumenfeld AM, Schim JD, Chippendale TJ. Botulinum toxin type A and divalproex sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. *Headache*. 2008;48(2):210-20.
- [ 288. Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache*. 2009;49(10):1466-78.
- [ 289. Magalhaes E, Menezes C, Cardeal M, Melo A. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(6):463-6.
- [ 290. Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, Farmer KU. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache*. 2011;51(1):21-32.
- [ 291. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(16):1736-45.
- [ 292. Guerzoni S, Pellesi L, Baraldi C, Pini LA. Increased efficacy of regularly repeated cycles with OnabotulinumtoxinA in MOH patients beyond the first year of treatment. *J Headache Pain*. 2015;17(1):48.
- [ 293. Cernuda-Morollon E, Ramon C, Larrosa D, Alvarez R, Riesco N, Pascual J. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year? *Cephalalgia*. 2015;35(10):864-868.
- [ 294. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *Bmj*. 2001;322(7277):19-22.
- [ 295. Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, Evers S, Straube A, Schumacher H, et al. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2009;29(9):921-7.
- [ 296. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(1):65-9.
- [ 297. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*. 2014;34(7):523-32.
- [ 298. Breslau N, Merikangas K, Bowden CL. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology*. 1994;44(10 Suppl 7):S17-22.
- [ 299. Breslau N, Schultz L, Stewart W, Lipton RB, Lucia V, Welch K. Headache and major depression. Is the association specific to migraine? *Neurology*. 2000;54(2):308-13.
- [ 300. Breslau N, Lipton R, Stewart W, Schultz L, Welch K. Comorbidity of migraine and depression investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003;60(8):1308-12.

- [ 301. Merikangas KR, Stevens DE. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders. *Neurol Clin.* 1997;15(1):115-23.
- [ 302. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner T, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression A population-based case-control study. *Neurology.* 2000;55(5):629-35.
- [ 303. Oedegaard K, Neckelmann D, Mykletun A, Dahl A, Zwart J, Hagen K, et al. Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT Study. *Cephalalgia.* 2006;26(1):1-6.
- [ 304. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2006;46(9):1334-43.
- [ 305. Radat F, Creac'h C, Swendsen J, Lafittau M, Irachabal S, Dousset V, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia.* 2005;25(7):519-22.
- [ 306. Gudmundsson LS, Scher AI, Sigurdsson S, Geerlings MI, Vidal J-S, Eiriksdottir G, et al. Migraine, depression, and brain volume The AGES-Reykjavik Study. *Neurology.* 2013;80(23):2138-44.
- [ 307. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain.* 2004;111(1):77-83.
- [ 308. Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. Comorbidity of Migraine and Psychiatric Disorders – A National Population-Based Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2008;48(4):501-16.
- [ 309. Zarei MR, Shabani M, Chamani G, Abareghi F, Razavinasab M, Nazeri M. Migraine patients have a higher prevalence of PTSD symptoms in comparison to chronic tension-type headache and healthy subjects: a case-control study. *Acta Odontologica Scandinavica.* 2016:1-3.
- [ 310. Bigal M, Lipton R, Cohen J, Silberstein S. Epilepsy and migraine. *Epilepsy & Behavior.* 2003;4:13-24.
- [ 311. Leniger T, Von Den Driesch S, Isbruch K, Diener HC, Hufnagel A. Clinical characteristics of patients with comorbidity of migraine and epilepsy. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2003;43(6):672-7.
- [ 312. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol.* 2005;18(3):305-10.
- [ 313. Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB, Skytthe A, Kyvik KO, Olesen J. Co-morbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. *Cephalalgia.* 2011;31(1):43-64.
- [ 314. Rajapakse T, Buchhalter J. The borderland of migraine and epilepsy in children. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2016;56(6):1071-1080.
- [ 315. Mainieri G, Cevoli S, Giannini G, Zummo L, Leta C, Broli M, et al. Headache in epilepsy: prevalence and clinical features. *The journal of headache and pain.* 2015;16(1):1.
- [ 316. Förderreuther S, Henkel A, Noachtar S, Straube A. Headache associated with epileptic seizures: epidemiology and clinical characteristics. *Headache: the Journal of Head and Face Pain.* 2002;42(7):649-55.

- [ 317. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *Bmj*. 2008;337:a636.
- [ 318. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *Jama*. 2006;296(3):283-91.
- [ 319. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Bubes V, Logroscino G, Diener HC, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in men. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(8):795-801.
- [ 320. Kurth T. Migraine and ischaemic vascular events. *Cephalalgia*. 2007;27(8):965-75.
- [ 321. Bigal M, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, et al. Migraine and cardiovascular disease. A population-based study. *Neurology*. 2010;74(8):628-35.
- [ 322. Chang C, Donaghy M, Poulter N. World Health Organisation Collaborative Study of cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Migraine and stroke in young women: case-control study. *BMJ*. 1999;318(7175):13-8.
- [ 323. Buettner C, Nir RR, Bertisch SM, Bernstein C, Schain A, Mittleman MA, et al. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial. *Annals of neurology*. 2015;78(6):970-81.
- [ 324. Steiner T, Findley L, Yuen A. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 1997;17(2):109-12.
- [ 325. Lampl C, Katsarava Z, Diener H, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(12):1730-2.
- [ 326. d'Amato C, DeMarco N, Pizza V. Migraine with and without aura as same or two different disorders: clinical evidence and response to flunarizine. *Headache Quarterly-Current Treatment and Research*. 1996;7(1):43-7.
- [ 327. Reuter U, Del Rio MS, Diener HC, Allais G, Davies B, Gendolla A, et al. Migraines with and without aura and their response to preventive therapy with topiramate. *Cephalalgia*. 2010;30(5):543-551.
- [ 328. Pelzer N, Stam AH, Carpay JA, de Vries B, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, et al. Familial hemiplegic migraine treated by sodium valproate and lamotrigine. *Cephalalgia*. 2014;34(9):708-11.
- [ 329. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*. 2011;10(5):457-70.
- [ 330. Victor S, Ryan S. Drugs for preventing migraine headaches in children. *The Cochrane Library*. 2003.
- [ 331. Damen L, Bruijn J, Verhagen A, Berger M, Passchier J, Koes B. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 2. A systematic review of pharmacological trials. *Cephalalgia*. 2006;26(5):497-505.
- [ 332. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. Topiramate for Migraine Prevention in Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45(10):1304-12.

- [ 333. Winner P, Gendolla A, Stayer C, Wang S, Yuen E, Battisti WP, et al. Topiramate for migraine prevention in adolescents: a pooled analysis of efficacy and safety. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006;46(10):1503-10.
- [ 334. Kacperski J. Prophylaxis of migraine in children and adolescents. *Pediatric Drugs*. 2015;17(3):217-26.
- [ 335. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med*. 2016.
- [ 336. Le K, Yu D, Wang J, Ali AI, Guo Y. Is topiramate effective for migraine prevention in patients less than 18 years of age? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2017;18(1):69.
- [ 337. Apostol G, Cady RK, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, et al. Divalproex Extended-Release in Adolescent Migraine Prophylaxis: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(7):1012-25.
- [ 338. Schroeder A, Huss K, Blaschek A, Koerte I, Zeycan B, Roser T, et al. Ten-year follow-up in a case series of integrative botulinum toxin intervention in adolescents with chronic daily headache and associated muscle pain. *Neuropediatrics*. 2012;43(06):339-45.
- [ 339. Bernhard M, Bertsche A, Syrbe S, Weise S, Merckenschlager A. [Botulinum toxin injections for chronic migraine in adolescents – an early therapeutic option in the transition from neuropaediatrics to neurology]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2014;82(1):39-42.
- [ 340. Aicua-Rapun I, Martinez-Velasco E, Rojo A, Hernando A, Ruiz M, Carreres A, et al. Real-life data in 115 chronic migraine patients treated with Onabotulinumtoxin A during more than one year. *J Headache Pain*. 2016;17(1):112.
- [ 341. Stubberud A, Varkey E, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Biofeedback as Prophylaxis for Pediatric Migraine: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20160675.
- [ 342. Sances G, Granella F, Nappi R, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia*. 2003;23(3):197-205.
- [ 343. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *The journal of headache and pain*. 2011;12(4):443-51.
- [ 344. Fox AW, Diamond ML, Spierings EL. Migraine during pregnancy. *CNS drugs*. 2005;19(6):465-81.
- [ 345. Tepper D. Pregnancy and lactation – migraine management. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015;55(4):607-8.
- [ 346. Robinson AY, Grogan PM. OnabotulinumtoxinA successfully used as migraine prophylaxis during pregnancy: a case report. *Military medicine*. 2014;179(6):e703-e4.
- [ 347. Govindappagari S, Grossman TB, Dayal AK, Grosberg BM, Vollbracht S, Robbins MS. Peripheral nerve blocks in the treatment of migraine in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;124(6):1169-74.

- [ 348. Brandes JL, Poole A, Kallela M, Schreiber CP, MacGregor EA, Silberstein SD, et al. Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2009;29(11):1133-48.
- [ 349. Brandes JL, Smith T, Diamond M, Ames MH. Open-label, long-term tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine. *Headache*. 2007;47(6):886-94.
- [ 350. MacGregor EA, Brandes JL, Silberstein S, Jeka S, Czapinski P, Shaw B, et al. Safety and tolerability of short-term preventive frovatriptan: a combined analysis. *Headache*. 2009;49(9):1298-314.
- [ 351. Moschiano F, Allais G, Grazi L, Usai S, Benedetto C, D'Amico D, et al. Naratriptan in the short-term prophylaxis of pure menstrual migraine. *Neurol Sci*. 2005;26 Suppl 2:s162-6.
- [ 352. Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB, Putnam DG, et al. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2001;41(3):248-56.
- [ 353. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache*. 1990;30(11):705-9.
- [ 354. Silberstein SD, Berner T, Tobin J, Xiang Q, Campbell JC. Scheduled short-term prevention with frovatriptan for migraine occurring exclusively in association with menstruation. *Headache*. 2009;49(9):1283-97.
- [ 355. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology*. 2004;63(2):261-9.
- [ 356. Tuchman MM, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Oral zolmitriptan in the short-term prevention of menstrual migraine: a randomized, placebo-controlled study. *CNS Drugs*. 2008;22(10):877-86.
- [ 357. Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review. *Neurology*. 2008;70(17):1555-63.
- [ 358. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 2006;67(12):2159-63.
- [ 359. Reid RL, Fortier MP, Smith L, Mirkin S, Grubb GS, Constantine GD. Safety and bleeding profile of continuous levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg based on 2 years of clinical trial data in Canada. *Contraception*. 2010;82(6):497-502.
- [ 360. Teichmann A, Apter D, Emerich J, Greven K, Klasa-Mazurkiewicz D, Melis GB, et al. Continuous, daily levonorgestrel/ethinyl estradiol vs. 21-day, cyclic levonorgestrel/ethinyl estradiol: efficacy, safety and bleeding in a randomized, open-label trial. *Contraception*. 2009;80(6):504-11.
- [ 361. Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception*. 2007;75(6):444-9.
- [ 362. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache*. 2007;47(1):27-37.

- [ 363. Kurth T. Migraine is a marker for risk of both ischaemic and haemorrhagic stroke. Evidence-based medicine. 2014;19(4):156.
- [ 364. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. BMJ. 2016;353:i2610.
- [ 365. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius AE, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). J Headache Pain. 2017;18(1):108.
- [ 366. Sheikh HU, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of Stroke Associated With Use of Estrogen Containing Contraceptives in Women With Migraine: A Systematic Review. Headache. 2018;58(1):5-21.
- [ 367. Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB, Marchbanks PA, Curtis KM. Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: A systematic review. Contraception. 2016;94(6):630-40.
- [ 368. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. Neurology. 1994;44:647-51.
- [ 369. Pascual J, Rivas MT, Leira R. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. Acta Neurol Scand. 2007;115(2):81-3.
- [ 370. Martinez HR, Londono O, Cantu-Martinez L, del Carmen Tarin L, Castillo CD. Topiramate as an adjunctive treatment in migraine prophylaxis. Headache. 2003;43(10):1080-4.
- [ 371. Pascual J, Leira R, Lainez JM. Combined therapy for migraine prevention? Clinical experience with a beta-blocker plus sodium valproate in 52 resistant migraine patients. Cephalalgia. 2003;23(10):961-2.
- [ 372. Keskinbora K, Aydinli I. A double-blind randomized controlled trial of topiramate and amitriptyline either alone or in combination for the prevention of migraine. Clin Neurol Neurosurg. 2008;110(10):979-84.
- [ 373. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, Magis D, Bendtsen L, Negro A, et al. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. J Headache Pain. 2014;15:47.
- [ 374. Lampl C, Jensen R, Martelletti P, Mitsikostas DD. Refractory headache: one term does not cover all – a statement of the European Headache Federation. J Headache Pain. 2014;15:50.
- [ 375. Gaul C, Holle D, Sandor PS, Evers S, Broessner G, Straube A, et al. [The value of "migraine surgery". Overview of the pathophysiological concept and current evidence]. Nervenarzt. 2010;81(4):463-70.
- [ 376. Tariq N, Tepper SJ, Kriegler JS. Patent Foramen Ovale and Migraine: Closing the Debate – A Review. Headache. 2016;56(3):462-78.
- [ 377. Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, Carrera E, Jin Z, Sacco RL, et al. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). Circulation. 2008;118(14):1419-24.

- [ 378. Kuper M, Rabe K, Holle D, Savidou I, Dommès P, Frings M, et al. Prevalence of cardiac right left shunts in migraine: a population-based case-control study. *Neurol Sci.* 2013;34(2):205-8.
- [ 379. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, 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(11):1397-404.
- [ 380. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, Becker WJ, Baumgartner H, Chataway J, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2016;37(26):2029-36.
- [ 381. Rayhill M, Burch R. PFO and Migraine: Is There a Role for Closure? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(3):20.
- [ 382. Tobin J, Flitman S. Occipital nerve blocks: when and what to inject? *Headache.* 2009;49(10):1521-33.
- [ 383. Dilli E, Halker R, Vargas B, Hentz J, Radam T, Rogers R, et al. Occipital nerve block for the short-term preventive treatment of migraine: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2015;35(11):959-68.
- [ 384. Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Navarro P, Lopez-Ruiz P, Fernandez-de-Las-Penas C, Gonzalez-Suarez I, et al. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2017;37(9):864-872.
- [ 385. Inan LE, Inan N, Karadas O, Gul HL, Erdemoglu AK, Turkel Y, et al. Greater occipital nerve blockade for the treatment of chronic migraine: a randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand.* 2015;132(4):270-7.
- [ 386. Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Lopez-Ruiz P, Gutierrez-Viedma A, Fernandez C, Orviz A, et al. Greater occipital nerve block for the acute treatment of prolonged or persistent migraine aura. *Cephalalgia.* 2017;37(8):812-8.
- [ 387. Bartsch T, Paemeleire K, Goadsby PJ. Neurostimulation approaches to primary headache disorders. *Curr Opin Neurol.* 2009;22(3):262-8.
- [ 388. Lipton R, Goadsby P, Cady R, Aurora S, Grosberg B, Freitag F, et al. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia.* 2009;29:30.
- [ 389. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia.* 2011;31(3):271-85.
- [ 390. Schwedt TJ. Neurostimulation for primary headache disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9(2):101-7.
- [ 391. Mueller O, Diener HC, Dammann P, Rabe K, Hagel V, Sure U, et al. Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache or migraine: a critical analysis of direct treatment costs and complications. *Cephalalgia.* 2013;33(16):1283-91.

- [ 392. Mekhail NA, Estemalik E, Azer G, Davis K, Tepper SJ. Safety and Efficacy of Occipital Nerves Stimulation for the Treatment of Chronic Migraines: Randomized, Double-blind, Controlled Single-center Experience. *Pain Pract.* 2017;17(5):669-677.
- [ 393. Schoenen J, Allena M, Magis D. Neurostimulation therapy in intractable headaches. *Handb Clin Neurol.* 2010;97:443-50.
- [ 394. Jurgens TP, Leone M. Pearls and pitfalls: neurostimulation in headache. *Cephalalgia.* 2013;33(8):512-25.
- [ 395. Gaul C, Diener HC, Silver N, Magis D, Reuter U, Andersson A, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia.* 2016;36(6):534-46.
- [ 396. Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, Cady R, Simmons KA. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia.* 2014;34(12):986-93.
- [ 397. Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain.* 2015;16:543.
- [ 398. Juan Y, Shu O, Jinhe L, Na Y, Yushuang D, Weiwei D, et al. Migraine prevention with percutaneous mastoid electrical stimulator: A randomized double-blind controlled trial. *Cephalalgia.* 2016.
- [ 399. Miller S, Sinclair AJ, Davies B, Matharu M. Neurostimulation in the treatment of primary headaches. *Pract Neurol.* 2016;16(5):362-75.
- [ 400. Riederer F, Penning S, Schoenen J. Transcutaneous Supraorbital Nerve Stimulation (t-SNS) with the Cefaly Device for Migraine Prevention: A Review of the Available Data. *Pain Ther.* 2015.
- [ 401. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gerard P, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2013;80(8):697-704.
- [ 402. Magis D, Sava S, d'Elia TS, Baschi R, Schoenen J. Safety and patients' satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly(R) device in headache treatment: a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. *J Headache Pain.* 2013;14:95.
- [ 403. Di Fiore P, Bussone G, Galli A, Didier H, Peccarisi C, D'Amico D, et al. Transcutaneous supraorbital neurostimulation for the prevention of chronic migraine: a prospective, open-label preliminary trial. *Neurol Sci.* 2017;38(Suppl 1):201-6.
- [ 404. Clarke BM, Upton AR, Kamath MV, Al-Harbi T, Castellanos CM. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. *J Headache Pain.* 2006;7(5):341-6.
- [ 405. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, 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(4):373-80.

- [ 406. Brighina F, Piazza A, Vitello G, Aloisio A, Palermo A, Daniele O, et al. rTMS of the pre-frontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci.* 2004;227(1):67-71.
- [ 407. Teepker M, Hotzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2010;30(2):137-44.
- [ 408. Barker AT, Shields K. *Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine.* Headache. 2016.
- [ 409. Shirahige L, Melo L, Nogueira F, Rocha S, Monte-Silva K. Efficacy of Noninvasive Brain Stimulation on Pain Control in Migraine Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache.* 2016;56(10):1565-96.
- [ 410. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Vertosick EA, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(6):CD001218.
- [ 411. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD001218.
- [ 412. Yang CP, Chang MH, Liu PE, Li TC, Hsieh CL, Hwang KL, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia.* 2011;31(15):1510-21.
- [ 413. Coeytaux RR, Kaufman JS, Kaptchuk TJ, Chen W, Miller WC, Callahan LF, et al. A randomized, controlled trial of acupuncture for chronic daily headache. *Headache.* 2005;45(9):1113-23.
- [ 414. Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE, McCarney R, Smith CM, Ellis N, et al. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial. *BMJ.* 2004;328(7442):744.
- [ 415. Endres HG, Diener HC, Molsberger A. Role of acupuncture in the treatment of migraine. *Expert Rev Neurother.* 2007;7(9):1121-34.
- [ 416. Ernst E. Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine? A systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 1999;18(5):353-7.
- [ 417. Walach H, Haeusler W, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, Springer W, et al. Classical Homeopathic Treatment of Chronic Headaches. *Cephalalgia.* 1997;17(2):119-26.
- [ 418. Walach H, Lowes T, Mussbach D, Schamell U, Springer W, Stritzl G, et al. The Long-Term Effects of Homeopathic Treatment of Chronic Headaches: 1 Year Follow Up. *Cephalalgia.* 2000;20(9):835-7.
- [ 419. Whitmarsh TE, Coleston-Shields DM, Steiner TJ. Double-blind randomized placebo-controlled study of homeopathic prophylaxis of migraine. *Cephalalgia.* 1997;17(5):600-4.
- [ 420. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. *Neurology.* 2006;66(4):545-50.
- [ 421. Busch V, Gaul C. Exercise in migraine therapy – is there any evidence for efficacy? A critical review. *Headache.* 2008;48(6):890-9.
- [ 422. Baillie LE, Gabriele JM, Penzien DB. A systematic review of behavioral headache interventions with an aerobic exercise component. *Headache.* 2014;54(1):40-53.

- [ 423. Darabaneanu S, Overath CH, Rubin D, Luthje S, Sye W, Niederberger U, et al. Aerobic exercise as a therapy option for migraine: a pilot study. *Int J Sports Med.* 2011;32(6):455-60.
- [ 424. Overath CH, Darabaneanu S, Evers MC, Gerber WD, Graf M, Keller A, et al. Does an aerobic endurance programme have an influence on information processing in migraineurs? *J Headache Pain.* 2014;15:11.
- [ 425. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia.* 2011;31(14):1428-38.
- [ 426. Kropp P, Niederberger U. Schmerz. In: Brähler E, Strauß B, editors. *Grundlagen der Medizinischen Psychologie – Medizinische Psychologie.* Göttingen: Hogrefe; 2012.
- [ 427. Kropp P, Dresler T, Niederberger U. Psychosomatik der Kopfschmerzen. *Psychotherapeut.* 2014;59(1):57-71.
- [ 428. Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol.* 2010;9(3):285-98.
- [ 429. Kropp P, Meyer B, Dresler T, Fritsche G, Gaul C, Niederberger U, et al. Entspannungsverfahren und therapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Der Schmerz.* 2017;35:433-447.
- [ 430. Gaul C, Liesering-Latta E, Schafer B, Fritsche G, Holle D. Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. *Cephalalgia.* 2016;36(12):1181-91.
- [ 431. 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(3):235-47.
- [ 432. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;55(6):754-62.
- [ 433. Andrasik F. Behavioral treatment of headaches: extending the reach. *Neurol Sci.* 2012;33 Suppl 1:S127-30.
- [ 434. Frettlöh J, Franz C, Jäkle C, Kröner-Herwig B, Peters-Knäbel K, Rehfisch HP, et al. Das Manual. In: Basler HD, Kröner-Herwig B, editors. *Psychologische Therapie bei Kopf- und Rückenschmerzen.* München: Quintessenz; 1998.
- [ 435. Scharff L, Marcus DA. Interdisciplinary outpatient group treatment of intractable headache. *Headache.* 1994;34(2):73-8.
- [ 436. Haddock CK, Rowan AB, Andrasik F, Wilson PG, Talcott GW, Stein RJ. Home-based behavioral treatments for chronic benign headache: a meta-analysis of controlled trials. *Cephalalgia.* 1997;17(2):113-8.
- [ 437. Gaul C, van Doorn C, Webering N, Dlugaj M, Katsarava Z, Diener HC, 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.* 2011;12(4):475-83.
- [ 438. Gaul C, Visscher CM, Bholra R, Sorbi MJ, Galli F, Rasmussen AV, et al. Team players against headache: multidisciplinary treatment of primary headaches and medication overuse headache. *J Headache Pain.* 2011;12(5):511-9.

- [ 439. Wallasch TM, Kropp P. Multidisciplinary integrated headache care: a prospective 12-month follow-up observational study. *J Headache Pain*. 2012;13(7):521-9.
- [ 440. Connelly M, Rapoff MA, Thompson N, Connelly W. Headstrong: a pilot study of a CD-ROM intervention for recurrent pediatric headache. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(7):737-47.
- [ 441. McGrath PJ, Humphreys P, Keene D, Goodman JT, Lascelles MA, Cunningham SJ, et al. The efficacy and efficiency of a self-administered treatment for adolescent migraine. *Pain*. 1992;49(3):321-4.
- [ 442. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G. Internet-administered cognitive behavior therapy for health problems: a systematic review. *J Behav Med*. 2008;31(2):169-77.
- [ 443. Hedborg K, Muhr C. Multimodal behavioral treatment of migraine: an Internet-administered, randomized, controlled trial. *Ups J Med Sci*. 2011;116(3):169-86.
- [ 444. 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(1):28-37.
- [ 445. Goslin RE, Gray RN, McCrory DC, Penzien D, Rains J, Hasselblad V. Behavioral and Physical Treatments for Migraine Headache. Behavioral and Physical Treatments for Migraine Headache. AHRQ Technical Reviews. Rockville (MD) 1999.
- [ 446. Sullivan A, Cousins S, Ridsdale L. Psychological interventions for migraine: a systematic review. *J Neurol*. 2016;263(12):2369-77.
- [ 447. Harris P, Loveman E, Clegg A, Easton S, Berry N. Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *Br J Pain*. 2015;9(4):213-24.
- [ 448. Nestoriuc Y, Martin A. Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis. *Pain*. 2007;128(1-2):111-27.
- [ 449. Nestoriuc Y, Martin A, Rief W, Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2008;33(3):125-40.
- [ 450. Andrasik F. Biofeedback in headache: an overview of approaches and evidence. *Cleve Clin J Med*. 2010;77 Suppl 3:S72-6.
- [ 451. Andrasik F. Behavioral treatment of migraine: current status and future directions. *Expert Rev Neurother*. 2004;4(3):403-13.
- [ 452. Adachi T, Fujino H, Nakae A, Mashimo T, Sasaki J. A meta-analysis of hypnosis for chronic pain problems: a comparison between hypnosis, standard care, and other psychological interventions. *Int J Clin Exp Hypn*. 2014;62(1):1-28.
- [ 453. Penzien DB, Andrasik F, Freidenberg BM, Houle TT, Lake AE, 3rd, Lipchik GL, 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:S110-32.
- [ 454. Penzien DB, Irby MB, Smitherman TA, Rains JC, Houle TT. Well-Established and Empirically Supported Behavioral Treatments for Migraine. *Current Pain and Headache Reports*. 2015;19(7):34.

- [ 455. Meyer B, Keller A, Wohlbier HG, Overath CH, Muller B, Kropp P. Progressive muscle relaxation reduces migraine frequency and normalizes amplitudes of contingent negative variation (CNV). *J Headache Pain*. 2016;17:37.
- [ 456. French DJ, Holroyd KA, Pinell C, Malinoski PT, O'Donnell F, Hill KR. Perceived self-efficacy and headache-related disability. *Headache*. 2000;40(8):647-56.
- [ 457. Kropp P, Klinger R, Dresler T. [Headaches diary, weekends, chocolate and red wine: are expectations the leading migraine trigger?]. *MMW Fortschr Med*. 2015;157(2):62-4.
- [ 458. Fritsche G, Frettloh J, Huppe M, Dlugaj M, Matatko N, Gaul C, et al. Prevention of medication overuse in patients with migraine. *Pain*. 2010;151(2):404-13.
- [ 459. Fritsche G, Kroner-Herwig B, Kropp P, Niederberger U, Haag G. [Psychological therapy of migraine: systematic review]. *Schmerz*. 2013;27(3):263-74.
- [ 460. Andrasik F, Grazi L, Usai S, Buse DC, Bussone G. Non-pharmacological approaches to treating chronic migraine with medication overuse. *Neurol Sci*. 2009;30 Suppl 1:S89-93.
- [ 461. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, Cordingley GE, Drew JB, Carlson BW, 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. *Bmj*. 2010;341:c4871.
- [ 462. Smitherman TA, Penzien DB, Maizels M. Anxiety disorders and migraine intractability and progression. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12(3):224-9.
- [ 463. Holroyd KA, Drew JB. Behavioral approaches to the treatment of migraine. *Semin Neurol*. 2006;26(2):199-207.
- [ 464. Sorbi MJ, Mak SB, Houtveen JH, Kleiboer AM, van Doornen LJ. Mobile Web-based monitoring and coaching: feasibility in chronic migraine. *J Med Internet Res*. 2007;9(5):e38.
- [ 465. Merelle SY, Sorbi MJ, van Doornen LJ, Passchier J. Migraine patients as trainers of their fellow patients in non-pharmacological preventive attack management: short-term effects of a randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2008;28(2):127-38.
- [ 466. Lewis DW. Pediatric migraine. *Neurol Clin*. 2009;27(2):481-501.
- [ 467. Grazi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Usai S, Kass SJ, et al. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. *Headache*. 2002;42(6):483-90.
- [ 468. Rogers AMM, Lemmen K, Kramer R, Mann J, Chopra V. Internet-Delivered Health Interventions That Work: Systematic Review of Meta-Analyses and Evaluation of Website Availability. *J Med Internet Res*. 2017;19(3):e90.
- [ 469. Mosadeghi-Nik M, Askari MS, Fatehi F. Mobile health (mHealth) for headache disorders: A review of the evidence base. *J Telemed Telecare*. 2016;22(8):472-7.
- [ 470. Minen MT, Torous J, Raynowska J, Piazza A, Grudzen C, Powers S, et al. Electronic behavioral interventions for headache: a systematic review. *J Headache Pain*. 2016;17:51.
- [ 471. Hundert AS, Huguet A, McGrath PJ, Stinson JN, Wheaton M. Commercially available mobile phone headache diary apps: a systematic review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2014;2(3):e36.

- [ 472. Fisher E, Law E, Palermo TM, Eccleston C. Psychological therapies (remotely delivered) for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(3):CD011118.
- [ 473. Eccleston C, Fisher E, Craig L, Duggan GB, Rosser BA, Keogh E. Psychological therapies (Internet-delivered) for the management of chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(2):CD010152.
- [ 474. Buhrman M, Gordh T, Andersson G. Internet interventions for chronic pain including headache: A systematic review. *Internet Interventions.* 2016;4:17-34.
- [ 475. Gaul C, Eismann R, Schmidt T, May A, Leinisch E, Wieser T, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients suffering from primary headache disorders. *Cephalalgia.* 2009;29(10):1069-78.
- [ 476. Alpay K, Ertas M, Orhan EK, Ustay DK, Lieners C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalalgia.* 2010;30(7):829-37.
- [ 477. Posadzki P, Ernst E. Spinal manipulations for the treatment of migraine: a systematic review of randomized clinical trials. *Cephalalgia.* 2011;31(8):964-70.
- [ 478. Goncalves DA, Bigal ME, Jales LC, Camparis CM, Speciali JG. Headache and symptoms of temporomandibular disorder: an epidemiological study. *Headache.* 2010;50(2):231-41.

## 16 Anhang

### 16.1 Erklärung von Interessen: tabellarische Zusammenfassung

Die Originale der vollständig ausgefüllten Interessenerklärungen sind beim Leitlinienkoordinator / Editorial Office Leitlinien (EO) hinterlegt. Aus Transparenzgründen werden alle potenziellen Interessen, auch wenn sie keinen thematischen Bezug zur Leitlinie besitzen, dargelegt. Liegt ein Bezug zur Leitlinie vor, wird dies erwähnt. Das abschließende Ergebnis der Bewertungen durch einen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN und der Leitliniengruppe ist angegeben.

	Berater- bzw. Gutachterstätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie  Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
<b>Hans-Christoph Diener (Koordinator)</b>	TEVA, Lilly, Novartis, Electrocore	TEVA, Lilly, Novartis, Electrocore; Alder	Allergan, Lilly	Ca. 50 Publikationen	TEVA, Lilly, Novartis Electrocore, Alder	nein	IHS	Bei TEVA, Lilly, Novartis, Electrocore, Alder (CGRP Antikörper, VNS Stimulation) thematischer Bezug  Bewertung: geringe Interessenkonflikte  Keine Einschränkung
<b>Thomas Dresler (Autor)</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Kooptiertes Mitglied im Präsidium der DMKG e.V. Mitglied DGPA, Society for fNIRS, LEAD Graduate School & Research Network	Bewertung: keine Interessenkonflikte

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie  Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
							Arbeitgeber: Universität Tübingen (LEAD Graduate School & Research Network) Sonstige Interessen: Beruf Psychologe	
<b>Stefanie Förderreuther (Autorin)</b>	Boehringer Ingelheim	Deutsche Stiftung für Organtransplantation	Pharm Allergan, Novartis, Deutsche Stiftung für Organtransplantation, AstraZeneca, Hormosan, Bayerische Landesärztekammer	Bundesärztekammer	nein	nein	DMGK, DGSS, DGN, DGNi, DGKN  Arbeitgeber: Ludwig-Maximilian-Universität München (Neurologische Klinik und Poliklinik)	Bei Boehringer Ingelheim (OTC Analgetika), Pharm Allergan/Novartis (DD der chron. Migräne/ CGRP Antagonisten) thematischer Bezug  Bewertung: geringe Interessenkonflikte  Keine Einschränkung
<b>Andreas Gantenbein (Autor, CH)</b>	nein	AMGEN	Roche, FomF, HPlus, Pfizer	Siehe PubMed	AMGEN	nein	Präsident der SKG, Mitglied IHS  Arbeitgeber: RehaClinic AG Bad Zurzach	Bei AMGEN (CGRP-Antagonisten), Roche, FomF, HPlus, Pfizer (Migräne und Kopfschmerz): thematischer Bezug  Bewertung: geringe Interessenkonflikte  Keine Einschränkung

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie  Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
<b>Charly Gaul (Ko-Koordinator)</b>	Desitin, Ig Nova	Allergan, Ratiopharm, Protec & Gamble	Allergan, Hormosan, Desitin, Boehringer Ingelheim, Novartis, Bayer Vital	Boehringer Ingelheim	Lilly Pharma, ElectroCore, Colucid, TEVA, Xenon Pharma, St. Jude, ATI, Chordate, Allergan, Uniklinik Essen	nein	Generalsekretär und Vorstandsmitglied der DMKG Mitglied in DGN, DGSS, IHS  Arbeitgeber: Migräne- und Kopfschmerzambulanz Königstein	Bei Desitin, Ig Nova, Allergan Pharma, Ratiopharm, Protec & Gamble, Hormosan, Boehringer Ingelheim, Novartis, Bayer Vital (Therapie von Kopfschmerzen und Migräne): thematischer Bezug  Bewertung: moderater Interessenkonflikt  Autor hat nicht an der Interessenkonflikt-relevanten Thematik „chronische Migräne“ mitgearbeitet
<b>Hartmut Göbel (Autor)</b>	Smart step Consulting, Bayer, Candy Foundation	k.A.	Teva, Apothekenkammer	Springer Verlag Heidelberg	Amgen, Klosterfrau, Allergan, St. Jude, Novartis	k.A.	DGS, DGSS, DMKG, IHS, IASP  Arbeitgeber: Schmerzambulanz Kiel	Bei Smart step Consulting, Bayer, Candy Foundation, TEVA, Apothekenkammer (Migräne, Kopfschmerz und Schmerz), Springer Verlag Heidelberg (Kopfschmerz),

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie  Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
								Amgen, Klosterfrau, Allergan, St. Jude, Novartis (Migräne, Kopfschmerz): thematischer Bezug  Bewertung: geringe Interessenkonflikte  Keine Einschränkung
<b>Katja Heinze-Kuhn (Autorin)</b>	nein	nein	Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, UKSH, Campus Kiel (Curriculum spezielle Schmerztherapie)	nein	nein	nein	Arbeitgeber: Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzklinik Kiel	Bei Vortrags- und Schulungstätigkeit thematischer Bezug (Vortrag zu Kopfschmerz bei Medikamentenübergabe-gebrauch)  Bewertung: geringe Interessenkonflikte  Keine Einschränkung
<b>Dagny Holle-Lee (Autorin)</b>	k.A.	TEVA	TEVA, Hormosan, Lilly, Sanofi, Allergan	k.A.	Lilly, Allergan, Amgen, TEVA, ATI, Gammacore	k.A.	DMKG Klinische Tätigkeiten: Leitung des Westdeutschen Kopfschmerzzentrums  Arbeitgeber: Universitätsklinikum Essen	Bei TEVA (CGRP-Antikörper), Hormosan, Sanofi, Allergan, Lilly, Allergan, Amgen, ATI, Gammacore (Durchführung klinischer Studien zur Wirksamkeit und

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie  Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
								Therapieverfahren bei Migräne und Clusterkopfschmerz): thematischer Bezug  Bewertung: geringe Interessenkonflikte  Keine Einschränkung
<b>Tim Jürgens (Autor)</b>	ATI, TEVA	ATI, Allergan, TEVA, Novartis	ATI, Allergan, Novartis, Destin, TEVA, Neurodepesche, Universität Kopenhagen, Ärztekammer (MV, WL, HH), KH BB Regensburg, FBA GmbH, J. Schaaf Verlag GmbH, BVDN e.V., DÄGFA e.V., Helios KH Schleswig, Norddeutscher Schmerztag	Allergan	nein	nein	Vizepräsident der DMKG, Sprecher der Fortbildungsakademie Schmerzkongress der DGSS, Mitglied in DGN, IHS  Arbeitgeber: Universitätsmedizin Rostock (Klinik für Neurologie)	Bei TEVA, Allergan thematischer Bezug (Migräne) Bei Vortrags- und Schulungstätigkeiten (außer ATI) thematischer Bezug (Migräne) Bei Allergan thematischer Bezug (Botulinumtoxin)  Bewertung: geringe Interessenkonflikte  Keine Einschränkung
<b>Katharina Kamm (Autorin)</b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Durchführung klinischer Studien: electroCore, AMGEN, Eli Lilly, Pred CH, Colucid	k.A.	Mitglied im Marburger Bund  Arbeitgeber: Universitätsklinik München	Bei electroCore Studie thematischer Bezug (Vagusnervstimulation), bei Studie Amgen Studie

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie  Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
							(Neurologische Klinik und Poliklinik)	thematischer Bezug (CGRP-Rezeptor-Antagonist), bei Colucid Studie thematischer Bezug (CGRP-Rezeptor-Antagonist und Akutbehandlung der Migräne)  Bewertung: geringe Interessenkonflikte  Keine Einschränkung
<b>Peter Kropp (Ko-Koordinator)</b>	DKV	nein	DGVT, IVT	nein	BMBF	nein	Präsident der DGMP, Vizepräsident der DMKG  Arbeitgeber: Universitätsmedizin Rostock (Institut für MPMS)	Kein thematischer Bezug der Angaben zur Leitlinie  Bewertung: keine Interessenkonflikte
<b>Christian Lampl (Autor, A)</b>	Opioidtherapie beim geriatrischen Schmerzpatienten, „diePunkte Schmerz 1/16“	Schmerztherapie mit Opioid TTS	MedUni Graz, Vinzentium, FA Campus Wien	k.A.	k.A.	k.A.	ÖGN, ÖKSG, ÖSG, ÖGGG, DGN, EHF, IHS, EFIC  Arbeitgeber: Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern	Kein thematischer Bezug der Angaben zur Leitlinie  Bewertung: keine Interessenkonflikte

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie  Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
<b>Arne May (Autor)</b>	nein	nein	nein	nein	DFG, SFB, EU	nein	IHS, IASP, DGN, DMKG, DGSS, DGKN, ANB  Arbeitgeber: Universitätsklinikum Hamburg	Kein thematischer Bezug der Angaben zur Leitlinie  Bewertung: keine Interessenkonflikte
<b>Bianca Meyer (Autorin)</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	DGMP, DMKG  Arbeitgeber: Universitätsmedizin Rostock	Bewertung: keine Interessenkonflikte
<b>Steffen Nägel (Autor)</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied im Marburger Bund, IKG, DMKG, DGN  Arbeitgeber: Universitätsklinikum Essen	Bewertung: keine Interessenkonflikte
<b>Jens Petersen (Autor, CH)</b>	Grünenthal	Novartis, Almirall	k.A.	k.A.	Novartis, Biogen		SNG, SGKN, SKG  Arbeitgeber: Universitätsspital Zürich (Klinik für Neurologie)	Bei Novartis, Almirall thematischer Bezug (CGRP-Antikörper) Bei Novartis Forschungsvorhaben thematischer Bezug (Burden of Migraine)  Bewertung: geringe Interessenkonflikte  Keine Einschränkung

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie  Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
<b>Peter Sandor (Autor)</b>	k.A.	Novartis	k.A.	k.A.	Kantonsspital Baden	k.A.	Arbeitgeber: RehaClinic Bad Zurzach	Bei Novartis thematischer Bezug (Prophylaxe der Migräne mit neuen Therapeutika)  Bewertung: geringe Interessenkonflikte  Keine Einschränkung
<b>Laura Schulte (Autorin)</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	DMKG, IASP  Arbeitgeber: Universitätsklinikum Hamburg	Bewertung: keine Interessenkonflikte
<b>Kasja Solbach (Autorin)</b>	nein	nein	Allergan, Desitin	Desitin, Autonomic	Desitin, Autonomic, Amgen, Lilly, Novartis, Allergan	nein	Arbeitgeber: Universitätsklinikum Essen	Bewertung: geringe Interessenkonflikte  Keine Einschränkung
<b>Straube Andreas (Autor)</b>	CerboTech	Novartis, Allergan, TEVA, electroCore	Desitin, Allergan, Recordati, Hormosan, CerboTech	Siehe Pubmed	Novartis, electroCore, Amgen, CerboTech	nein	Mitgliedschaft in DMKG  Arbeitgeber: Universität München	Bei CerboTech thematischer Bezug (Vagus-Nerv-Stimulation) Bei Novartis/Allergan/TEVA/electroCore thematischer Bezug (CGRP-Antikörper/ Botulinumtoxin und chron. Migräne/ Chron Cluster)

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Ko-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	<b>Thematischer Bezug zur Leitlinie</b>  <b>Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme</b>
								Bei Desitin, Allergan, Recordati, Hormosan thematischer Bezug (chron. Migräne) /cerboTech (chron. Rückenschmerz) Bei Novartis, electroCore, Amgen, CerboTech thematischer Bezug (Migräne, Clusterkopfschmerz)  Bewertung: geringe Interessenkonflikte  Keine Einschränkung
Gesamtbewertung der Leitliniengruppe in Bezug auf die 50%-Regel der DGN: Die 50%-Regel der DGN (d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden darf keine oder nur geringe themenbezogene, für die Leitlinie relevante Interessenkonflikte besitzen) wurde eingehalten.								



# Impressum

© 2018 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

## Kommission Leitlinien der DGN

### **Vorsitzende**

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener  
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

### **Redaktionsleitung**

Prof. Dr. med. Christian Weimar

### **Mitglieder (alphabetisch)**

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefarzte), Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl, PD Dr. med. Karla Eggert, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Gereon R. Fink, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Lars Timmermann, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller, Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

## Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen  
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Sonja van Eys, albertZWEI media GmbH,  
Oettingenstr. 25, 80538 München  
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org