

Volkskrankheit Migräne: Was Gynäkologen/innen über Ursachen, Diagnostik und Therapie wissen sollten



Uwe Reuter

Neurologische Klinik und Poliklinik
Charité, Universitätsmedizin Berlin

Migräne

- Episodisch
- Dauer: 4-72h
- einseitig lokalisiert
- pulsierende Kopfschmerzen
- moderat/schwer
- Akzentuiert durch körperl. Belastung
- Nausea+/- Vomitus
- Phono-/Photophobie



What is migraine with aura?

Migraine with aura is defined by at least one of the following symptoms:

- Visual
- Sensory
- Speech and/or language
- Motor
- Brainstem
- Retinal

Each individual aura symptom lasts 5-60 minutes and often spreads gradually. Two or more symptoms can occur in succession and sometimes no headache or migraine follows the aura.

1. Headache Classification Committee; Olesen J et al. *Cephalalgia*. 2013; 33(9) 629-808
2. Dodick D. *N Engl J Med*. 2006;354:158-165.
3. Cittadini E et al. *Brain*. 2010;133;1973-1986.

Klassifikation

A1.1 Migräne ohne Aura

A1.1.1 Rein menstruelle Migräne:

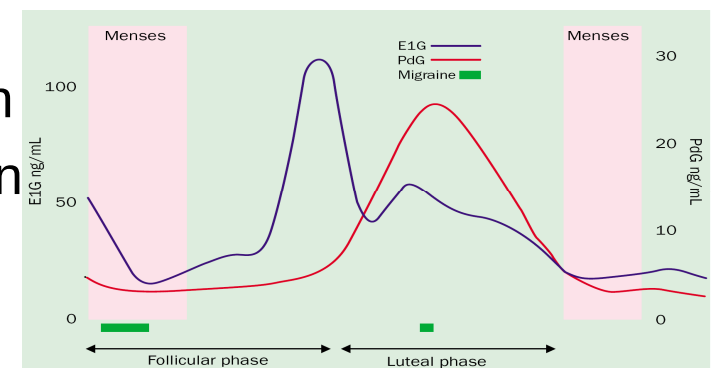
Attacken ausschließlich am Tag 1±2 der Menstruation in mind. 2 von 3 Menstruationszyklen und zu keiner anderen Zeit

A1.1.2 menstruationsassoziierte Migräne:

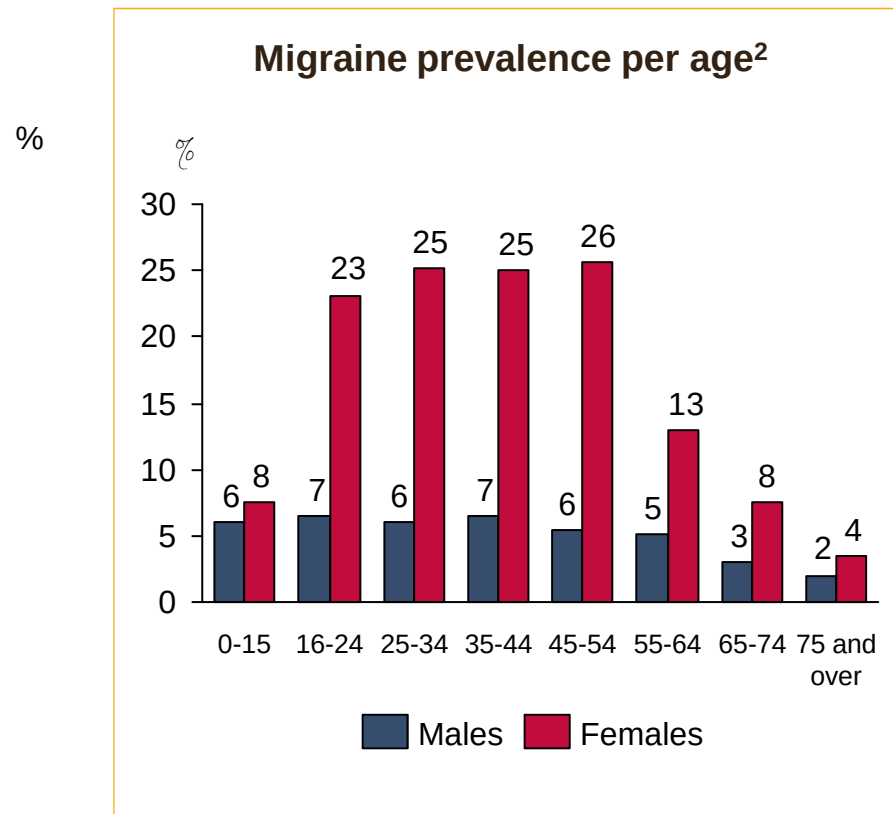
wie A 1.1.1 jedoch auch Attacken zu anderen Zeiten des Zyklus

A1.1.3 Nicht menstruelle Migräne:

Bei einer menstruierenden Frau & die Attacken weisen keine feste Beziehung zur Menstruation auf



....am häufigsten sind Frauen im gebärfähigen Alter betroffen



Kindheit

1:1

Erwachsenenalter

3:1

Postmenopausal

2:1

- Median Alter bei Erstmanifestation ist 25 Jahre²; im Median sind die betroffenen Patientinnen 39 Jahre alt³

Sources: 1. Stovner L, Hagen K. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210. 2. Lipton RB, Bigal ME. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-349; 3. Migraine V US Chart Audit May 2014 .

Prevalence of menstrual migraine: A population-based study

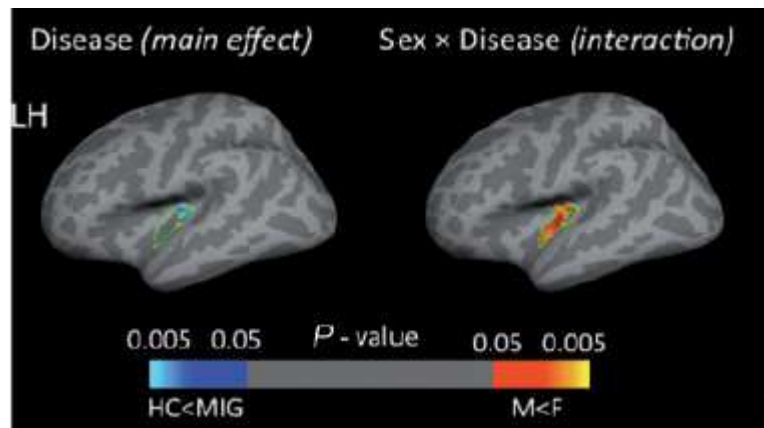
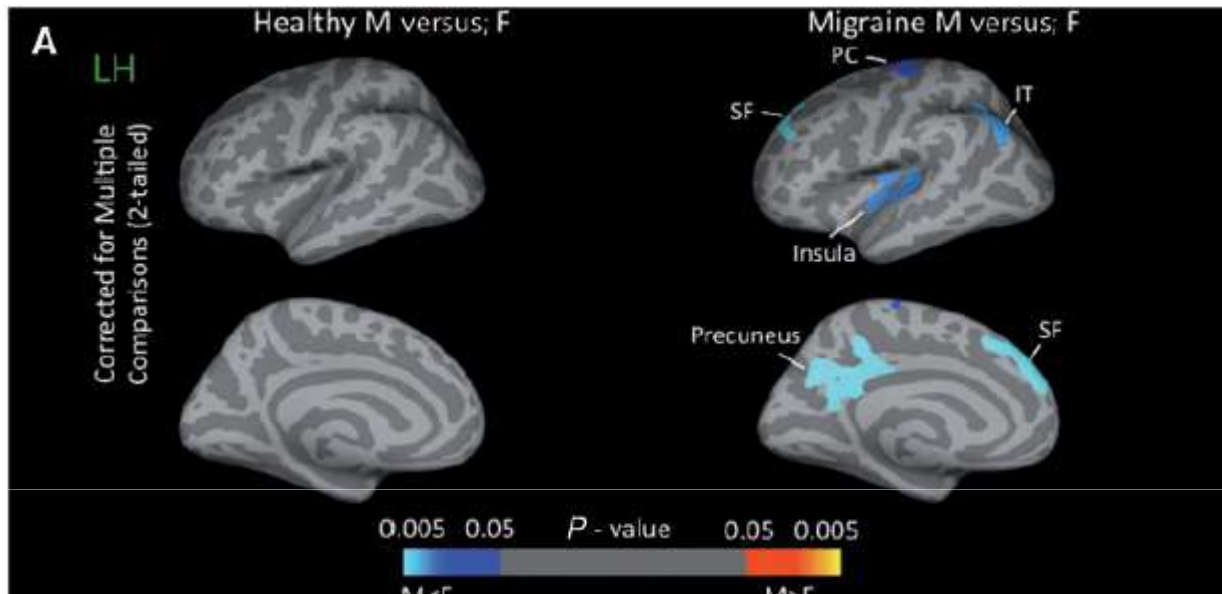
Kjersti G Vetvik^{1,2}, E Anne MacGregor³,
Christofer Lundqvist^{1,2,4,5} and Michael B Russell^{1,2}

Screening für menstruelle Migräne: 5000 Frauen im Alter 30-34 Jahre

Table 2. Prevalence of menstrual migraine in the general population and among migraineurs. CI denotes confidence intervals.

	General population (N = 3514)			Among migraineurs (N = 1215)	
	n	Crude % (95% CI)	Adjusted ¹ Adjusted ^a % (95% CI)	Crude % (95% CI)	Adjusted ¹ Adjusted ^a % (95% CI)
Migraine without aura (MO)					
Pure menstrual MO	19	0.5 (0.4–0.8)	0.8 (0.6–1.2)	1.6 (1.0–2.4)	2.4 (1.7–3.4)
Menstrually-related MO	122	3.5 (2.9–4.1)	5.3 (4.6–6.1)	10.0 (8.5–11.9)	15.2 (13.3–17.4)
All menstrual MO (ICHD III beta version criteria)	141	4.0 (3.4–4.7)	6.1 (5.4–6.9)	11.6 (9.9–13.5)	17.6 (15.6–19.9)
Probable pure menstrual MO	3	0.1 (0.0–0.3)	0.1 (0.1–0.3)	0.3 (0.1–0.7)	0.3 (0.1–0.7)
Probable menstrually-related MO	10	0.3 (0.2–0.5)	0.4 (0.3–0.7)	0.8 (0.5–1.5)	0.8 (0.5–1.5)
All probable menstrual MO	13	0.4 (0.2–0.6)	0.6 (0.4–0.9)	1.1 (0.6–1.8)	1.6 (1.1–2.5)
Total menstrual MO	154	4.4 (3.8–5.1)	6.7 (5.9–7.5)	12.7 (10.9–14.7)	19.3 (17.1–21.6)

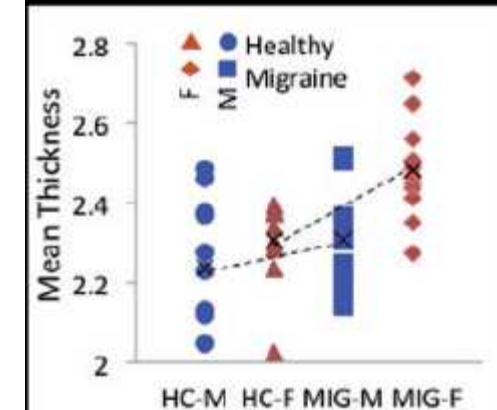
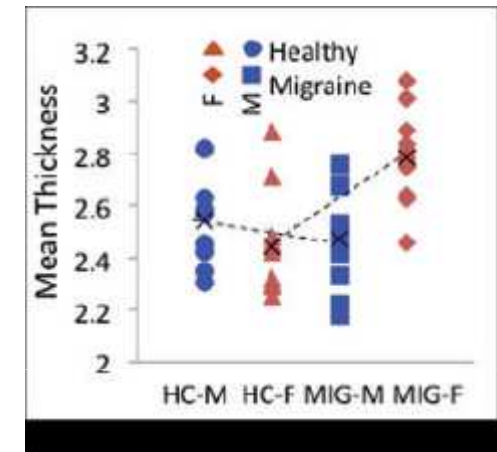
Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure



n=44

Brain 2012; 135; 2546–2559

Insula
(Emotion/Schmerz Per.)



Precuneus
cognitive /visuelle
processing;

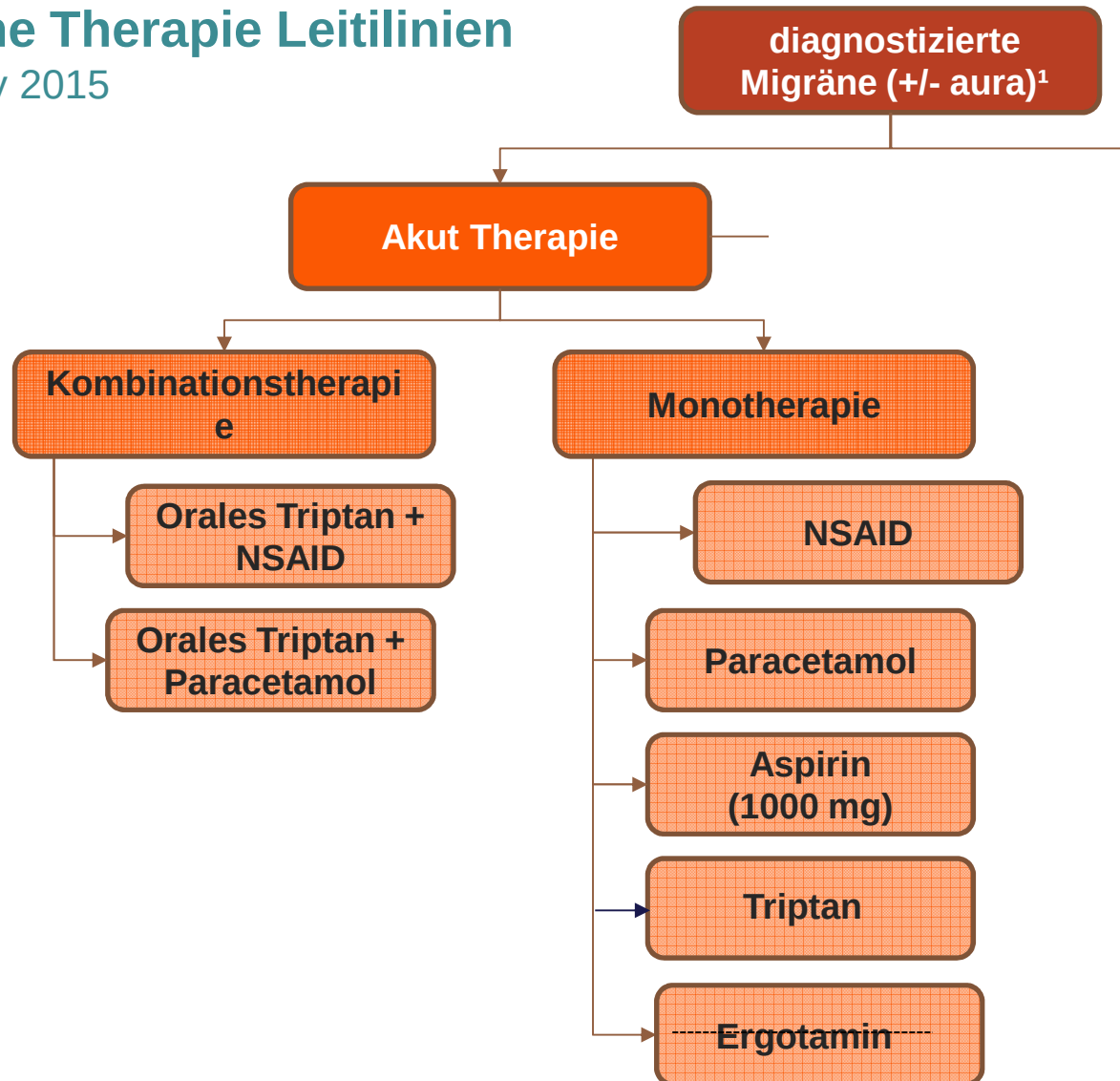
Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres

	NMA	PMA	MA	LMA
Dauer	16,2h*	29,6h	33,7h	24h

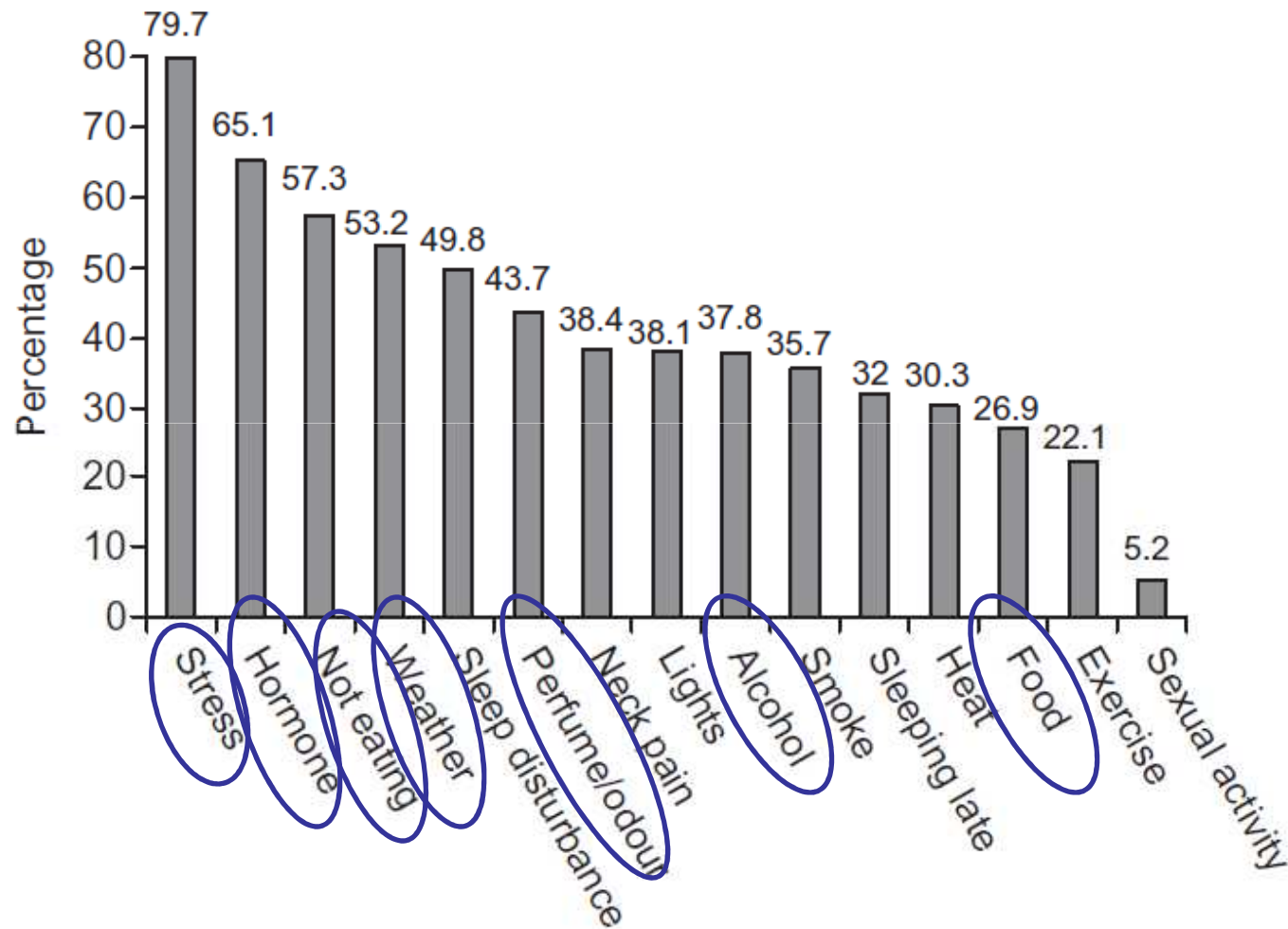
Measure	Premenstrual attacks (2 days before menses) (n = 53)		Menstrual attacks (days 1 and 2 of the cycle) (n = 73)		Late menstrual attacks (days 3-7 of the cycle) (n = 82)		Non-menstrual attacks (n = 207)	
	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)
Headache response at 2 h	61.5	1.01 (0.79–1.29)	48.6	0.80 (0.62–1.03)	48.8	0.80 (0.63–1.03)	60.9	1.0
Pain-free at 2 h	23.1	0.70 (0.41–1.20)	13.5	0.41 (0.22–0.76)*	22.0	0.67 (0.42–1.05)	32.9	1.0
Recurrence	61.5	1.96 (1.46–2.63)*	67.6	2.15 (1.67–2.78)*	31.7	1.01 (0.69–1.47)	31.4	1.0
Sustained headache response	19.2	0.46 (0.26–0.83)*	16.2	0.39 (0.23–0.67)*	31.7	0.76 (0.53–1.09)	41.5	1.0
Sustained pain-free	7.7	0.32 (0.12–0.84)*	5.4	0.22 (0.08–0.60)*	12.2	0.50 (0.27–0.95)*	24.2	1.0

Akuttherapie der Migräne

Migräne Therapie Leitlinien Germany 2015



Migräne auslösende Faktoren?

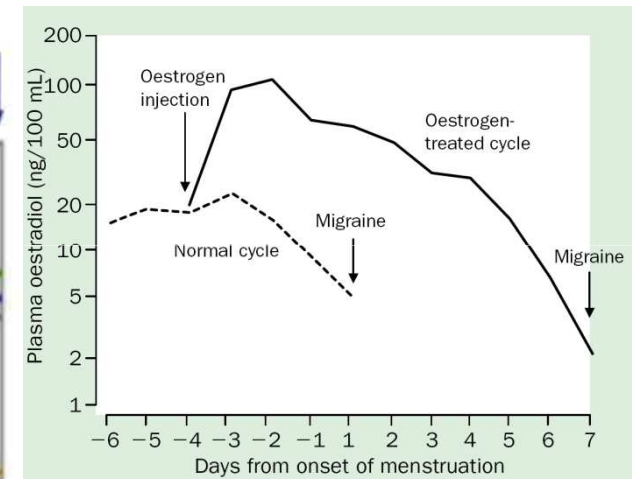
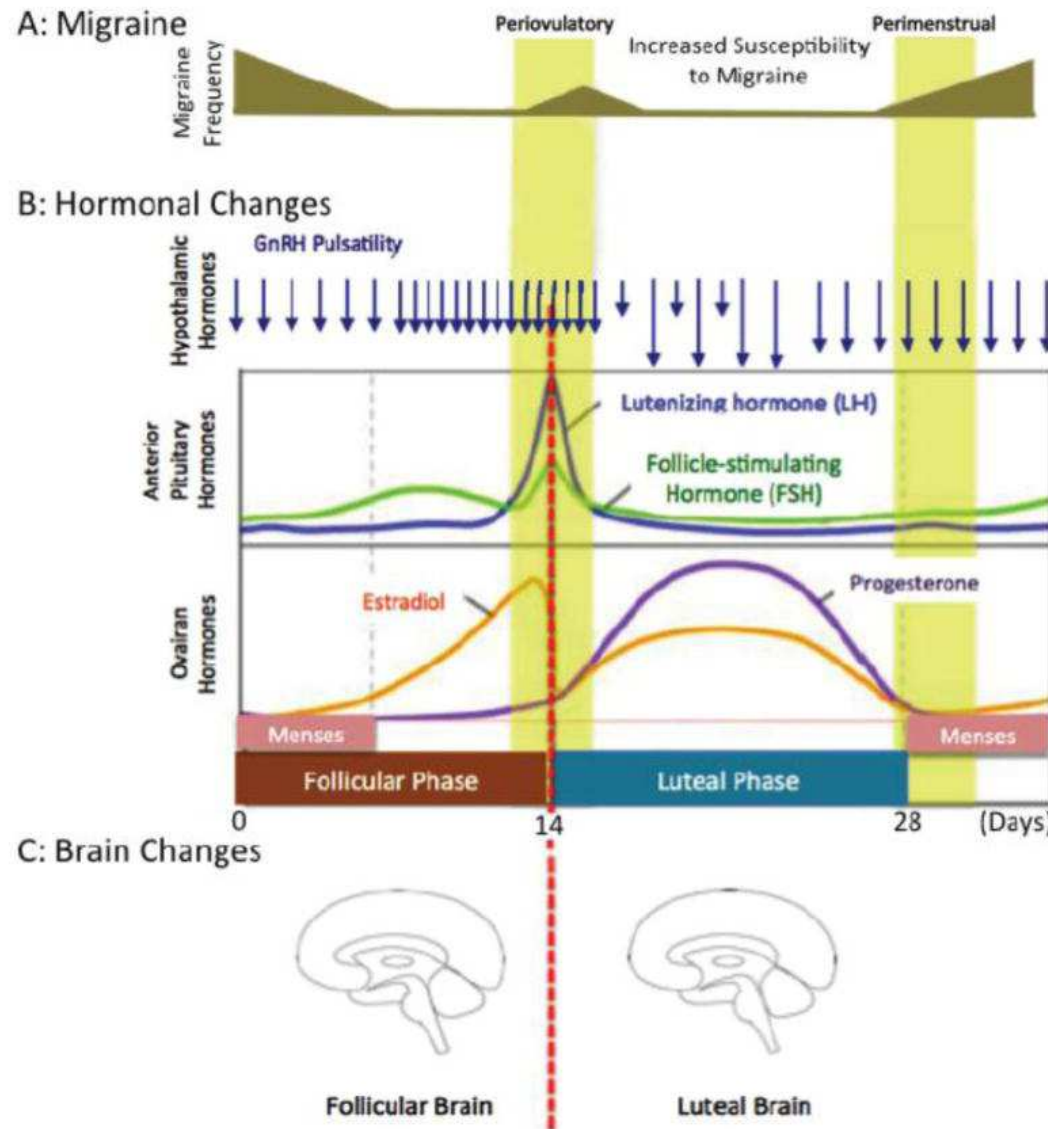


1207 Migräne Patienten

75 % berichteten auslösende Faktoren

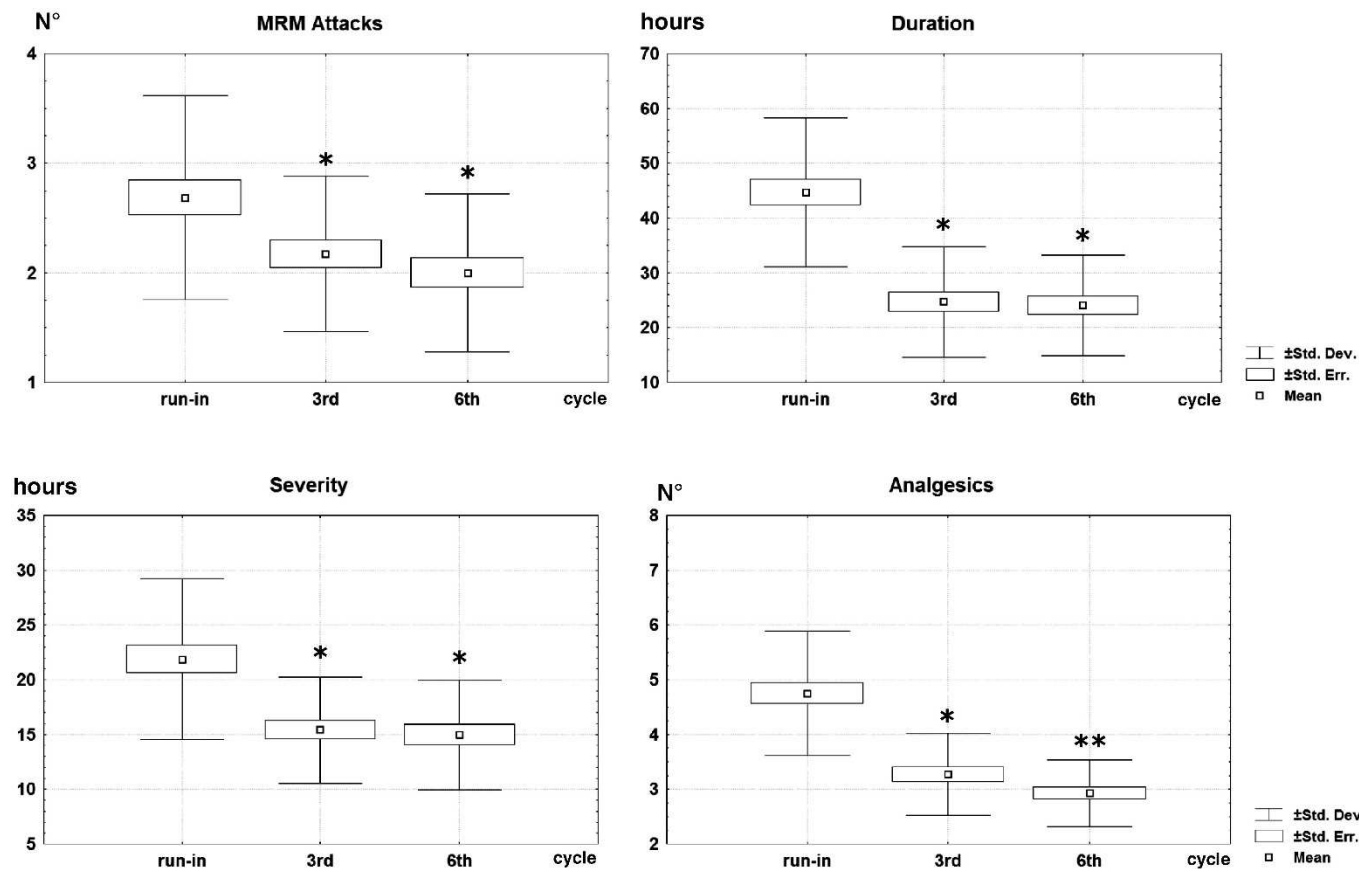
Individual triggers

Langsamer Östrogenabfall als Migränetrigger



Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM)[☆]

Rossella E. Nappi^{a,b,*}, Erica Terreno^{a,b}, Grazia Sances^{b,c}, Ellis Martini^a, Silvia Tonani^a,
Valentina Santamaria^a, Cristina Tassorelli^{b,c}, Arsenio Spinillo^{a,b}



*Estradiol valerat/Dienoges (Oleira®); n =32

Trial	Study design	Sample size	Rx	No. of cycles	Treatment start	Primary endpoint	Results
Naproxen Sances <i>et al.</i> [1990]	Parallel	35	550 mg bd	3	7 days before expected menses through 6th day of menstrual flow	Pain Total Index = no. of attacks + (duration X severity)	NS
Estradiol De Lignières <i>et al.</i> [1986]	Cross-over	18	1.5 mg	3	2 days before expected menses for 7 days	Presence of migraine	Estradiol 30.8% PCB 96.3% ($p < 0.01$)
Dennerstein <i>et al.</i> [1988]	Cross-over	18	1.5 mg	4	2 days before expected migraine for 7 days	Days of moderate to severe migraine during treatment	Estradiol 47 days PCB 86 days ($p < 0.001$)
Pfaffenrath [1993]	Cross-over	41	50 mcg	4	2 days before expected migraine Duration not stated	Reduction in headache duration, intensity and impairment	NS
Smits <i>et al.</i> [1994]	Cross-over	20	50 mcg	3	2 days before expected menses	Percentage of treatment periods with migraine	NS
MacGregor <i>et al.</i> [2006]	Cross-over	35	1.5 mg	6	9 days after LH surge (approx day -5/-6) until 2nd full day of menses (approx 8 days)	Reduction in migraine days during treatment	22% RR0.78 95% CI 0.62-0.99 ($p = 0.04$)
Frovatriptan Silberstein <i>et al.</i> [2004]	Cross-over	445	2.5 mg bd 2.5 mg od	3	2 days before expected migraine for 6 days	Incidence of migraine during each treatment period	bd 43% od 52% PCB 69% ($p < 0.0001$) vs PCB
Brandes <i>et al.</i> [in press]	Parallel	410	2.5 mg bd 2.5 mg od	3	2 days before expected migraine for 6 days	No. of headache-free treatment periods	bd 0.92 od 0.69 PCB 0.42 ($p < 0.001$ and $p < 0.02$) vs PCB
Naratriptan Newman <i>et al.</i> [2001]	Parallel	206	1 mg bd 2.5 mg bd	4	2 days before expected menses for 5 days	Percentage headache-free treatment periods per patient Mean no. of migraines	1 mg bd 50% PCB 25% ($p = 0.003$) 2.0 vs 4.0 ($p < 0.05$) 2.5 mg NS
Mannix <i>et al.</i> [2007]	Parallel	Study 1: 218 Study 2: 273	1 mg bd	4	3 days before expected menses for 6 days	Mean percentage of treatment periods without migraine per patient	Study 1: naratriptan 40% PCB 27% ($p < 0.05$) Study 2: naratriptan 37% PCB 24% ($p < 0.05$)
Zolmitriptan Tuchman <i>et al.</i> [2008]	Parallel	217	2.5 mg bd 2.5 mg tds	3	2 days before expected menses for 7 days	>50% reduction in migraine	tds 58.6% bd 54.7% PCB 37.8% ($p = 0.0007$ and $p = 0.002$) vs PCB

Prophylaxe menstruelle Migräne

Wirksame nicht-hormonelle Kurzzeitprophylaxen

NSAIDs

Naproxen

2 x 250 – 2 x 500 mg/d, ca. 2-3 d vor, bis Ende der Menstruation

Triptane

Naratriptan/ Zolmitriptan/Frovatriptan/Sumatriptan

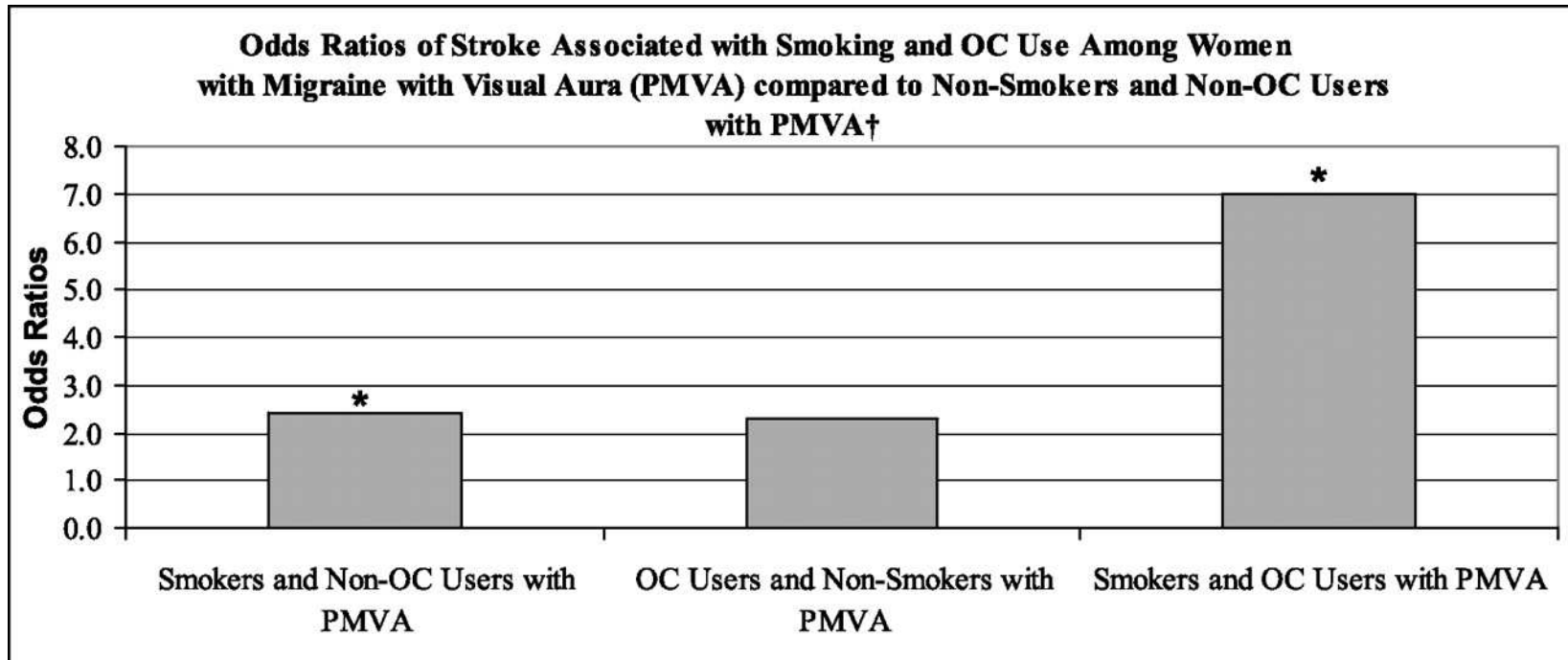
Beginn 2d vor Menstruation über 5-6 Tage

Doppel-blind, placebo-kontrolliert, three-way cross-over Design, n=546
(Silberstein 04)

Migräne Prophylaxe (menstruationsassoziiert)

Substanz	Tagesdosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoprolol ↑↑↑ (z. B. Beloc-zok®)	50 bis 200 mg	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Magen-Darmbeschwerden, Impotentia coeundi	A: AV-Block, Bradykardie, Asthma bronchiale, Sick-sinus-Syndrom R: Depression, Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation
Propanolol ↑↑↑ (z. B. Dociton®)	40 bis 240 mg		
Bisoprolol ↑↑ (z. B. Concor®)	5 bis 10 mg		
Flunarizin ↑↑↑ (z. B. Natil N®)	5 bis 10 mg	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: Gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesien, Tremor, Parkinsonoid	A: fokale Dystonie, Depression R: familiäres Parkinsonsyndrom
Topiramat ^a ↑↑↑ (Topamax Migräne®)	25 bis 100 mg	H: Müdigkeit, kognitive Störungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacksveränderungen, Psychosen S: Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nieren- steine, Engwinkelglaukom
Valproinsäure ^b ↑↑↑ (z. B. Ergenyl chrono®)	600 bis 1 800 mg	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohr- defekt), Alkoholmissbrauch, polyzystische Ovarien

ORs for stroke associated with smoking and OC use among women with PMVA compared with nonsmokers and non-OC users with PMVA.



OC indicates oral contraceptive

* $p < 0.05$

† Odds ratios adjusted for age, race, geographic region, and study period

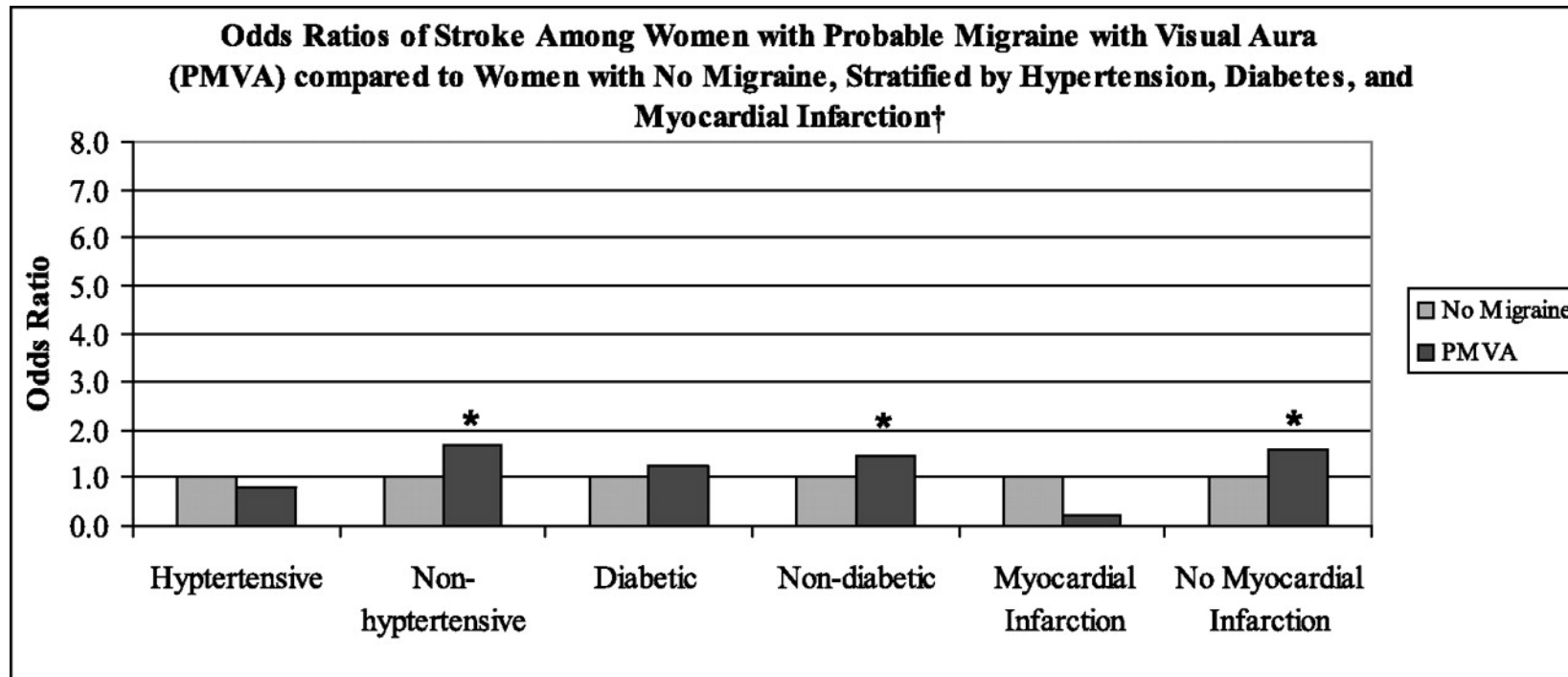
6/100.000 Frauen/Jahr , <35 LJ

20/100.000 Frauen mit Migräne/Jahr

30/100.000 Frauen mit Migräne, <35 plus OC

Probable Migraine With Visual Aura and Risk of Ischemic Stroke

The Stroke Prevention in Young Women Study



* $p < 0.05$

† Odds ratios adjusted for age, race, geographic region and study period

Leah R. MacClellan et al. Stroke. 2007;38:2438-2445



Migraine and stroke: a complex association with clinical implications

Tobias Kurth, Hugues Chabriat, Marie-Germaine Bousser

	Etminan et al ²⁸	Schurks et al ²⁹	Spector et al ³⁰
Overall migraine			
All studies	2.16 (1.89–2.48)	1.73 (1.31–2.29)	2.04 (1.72–2.43)
Case-control studies	2.18 (1.86–2.56)	1.96 (1.39–2.76)	..
Cohort studies	2.10 (1.61–2.75)	1.47 (0.95–2.27)	..
Women	..	2.08 (1.13–3.84)	..
Men	..	1.37 (0.89–2.11)	..
Women and men <45 years	2.36 (1.92–2.90)	2.65 (1.41–4.97)	..
Women <45 years	2.76 (2.17–3.52)	3.65 (2.21–6.04)	..
Oral contraceptive use	8.72 (5.05–15.05)	7.02 (1.51–32.68)	..
Smoking	..	9.03 (4.22–19.34)	..
Migraine with aura	2.27 (1.61–3.19)	2.16 (1.53–3.03)	2.25 (1.53–3.33)
Smoking	..	1.5 (1.1–2.3)*	..
Women currently using oral contraceptives and smoking	..	10.0 (1.4–73.7)*	..
Migraine without aura	1.83 (1.06–3.15)	1.23 (0.90–1.69)	1.24 (0.86–1.79)
Summary of the relative risk (95% CI) between migraine and ischaemic stroke in three meta-analyses of observational studies. ..=not reported. *Estimate provided by only one study.			
Table: Migraine and the risk of Ischaemic stroke			

Absolutes Risiko:
ischämischer Schlaganfall

6/100.000 Frauen/Jahr

20/100.000 Frauen mit
Migräne/Jahr

30/100.000 Frauen mit
Migräne, <35
Jahre, low dose OC

Empfehlen: Nikotinstop; Progesteron statt Oestrogen- Progesteron Kombination

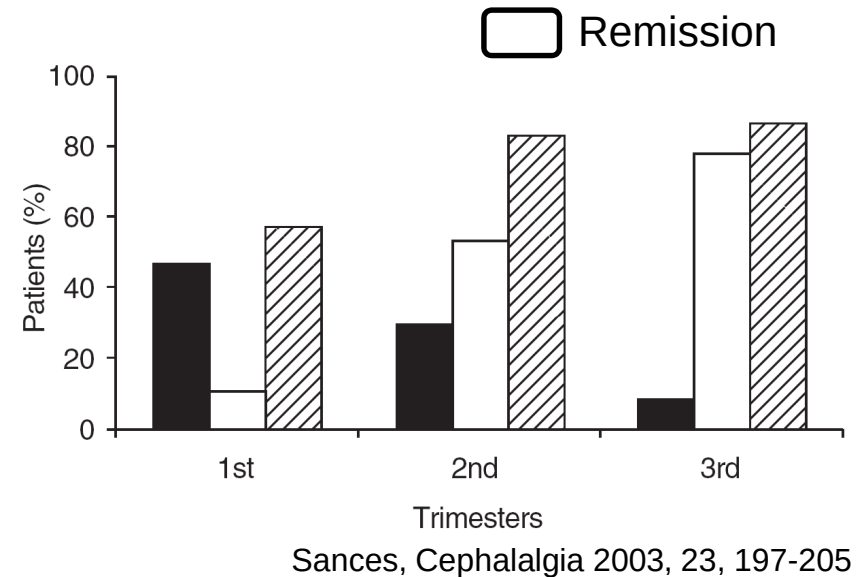
Migräne in der Schwangerschaft

55-90% Sistierung / deutliche Besserung
(v.a. im 2. und 3. Trimenon)

5-30% keine Veränderung

3-7% Verschlechterung
(v.a. bei Migräne mit Aura)

5-10% Erstmanifestation
(v.a. bei Migräne mit Aura)



Attackenrückkehr postpartum

34% nach 1 Woche

55% nach 1 Monat

Behandlung der Migräne und idiopathischer Kopfschmerzsyndrome in Schwangerschaft und Stillzeit

Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

Therapie	Schwangerschaft	Stillzeit	Therapie	Schwangerschaft	Stillzeit
Acetylsalicylsäure (Tabletten, Brausetabletten, Kautabletten, intravenös) bis 1 000 mg	Im 1. Trimenon nur unter strenger Indikationsstellung. Im 2. Trimenon zulässig. Im 3. Trimenon wegen Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus möglichst vermeiden.	Nicht zu empfehlen	Sumatriptan oral bis 100 mg nasal bis 20 mg rektal 25 mg subkutan 6 mg	Nach über 1 200 dokumentierten Expositionen im 1. Trimenon kein Anhalt für Teratogenität, daher Anwendung unter strenger Indikationsstellung insbesondere im 2./3. Trimenon vertretbar.	Bei sporadischer Anwendung in der Stillzeit keine relevante Belastung des Säuglings zu befürchten (ggf. 8 Stunden Stillpause). Unterschiede nach Applikationsform sind nicht bekannt.
Ibuprofen bis 800 mg	Im 1. Trimenon nur unter strenger Indikationsstellung. Im 2. Trimenon zulässig. Im 3. Trimenon wegen Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus möglichst vermeiden.	Neben Paracetamol Mittel der 1. Wahl. In Tagesdosen bis 1 600 mg keine relevante Belastung des Säuglings über die Muttermilch. Ibuprofen ist für Neugeborene zugelassen.	Zolmitriptan oral bis 5 mg nasal bis 5 mg Naratriptan oral 2,5 mg	Bei neueren Triptanen bislang ebenfalls kein Anhalt für Teratogenität, aber wegen geringer Erfahrung gehen zumindest im 1. Trimenon möglichst meiden.	Für neuere Triptane keine ausreichende Datenlage in der Stillzeit.

Steroide

Bei sehr schweren oder länger andauernden Migräneattacken in der Schwangerschaft können auch Steroide gegeben werden. Wenn sich die Gabe auf maximal drei Einzeldosen (das heißt, an drei Tagen) von (Methyl-)Prednisolon in einer Dosis von bis zu 500 mg beschränkt, besteht keine Gefährdung.

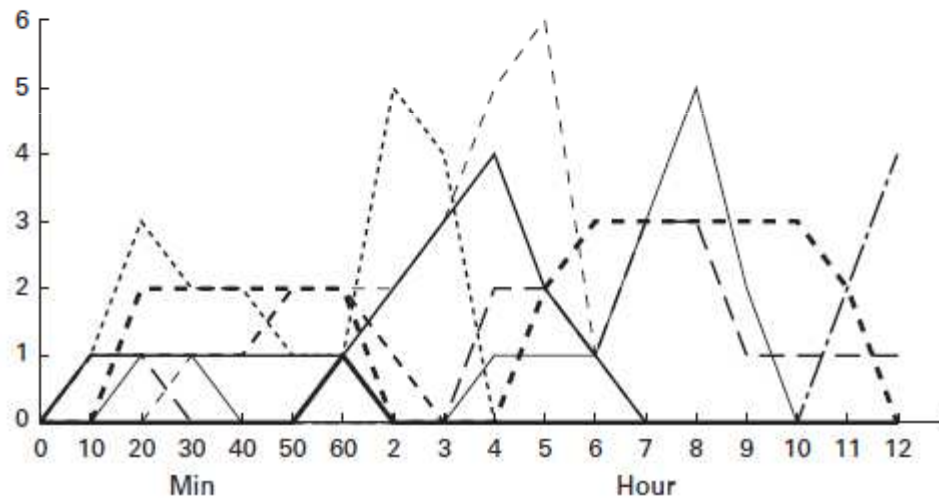
Diclofenac bis 200 mg	Im 1. Trimenon nur unter strenger Indikationsstellung. Im 2. Trimenon zulässig. Im 3. Trimenon wegen Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus möglichst vermeiden.	Unzureichende Datenlage
Naproxen bis 1 000 mg	Im 1. Trimenon nur bei Versagen von Paracetamol und anderen NSAR. Im 2. Trimenon zulässig. Im 3. Trimenon wegen Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus möglichst vermeiden.	Bei Tagesdosen von 500 mg keine problematische Belastung des Säuglings.
Paracetamol bis 1 000 mg	Mittel erster Wahl in allen Phasen der Schwangerschaft.	Mittel erster Wahl.

Aktuelle Therapiestudien:

Die Infusion von CGRP führt zu Kopfschmerzen und Migräne!

CGRP= Calcitonin gene related peptide

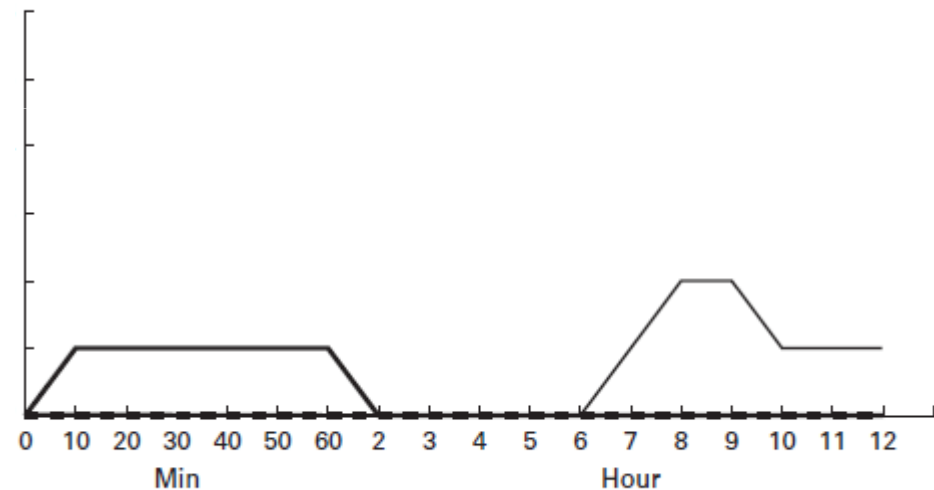
2 μ g/min i.v. α -CGRP für 20 Min:



KS: 8/9 Pat.

verzögerte KS: 9/9
Migräne: 3/9

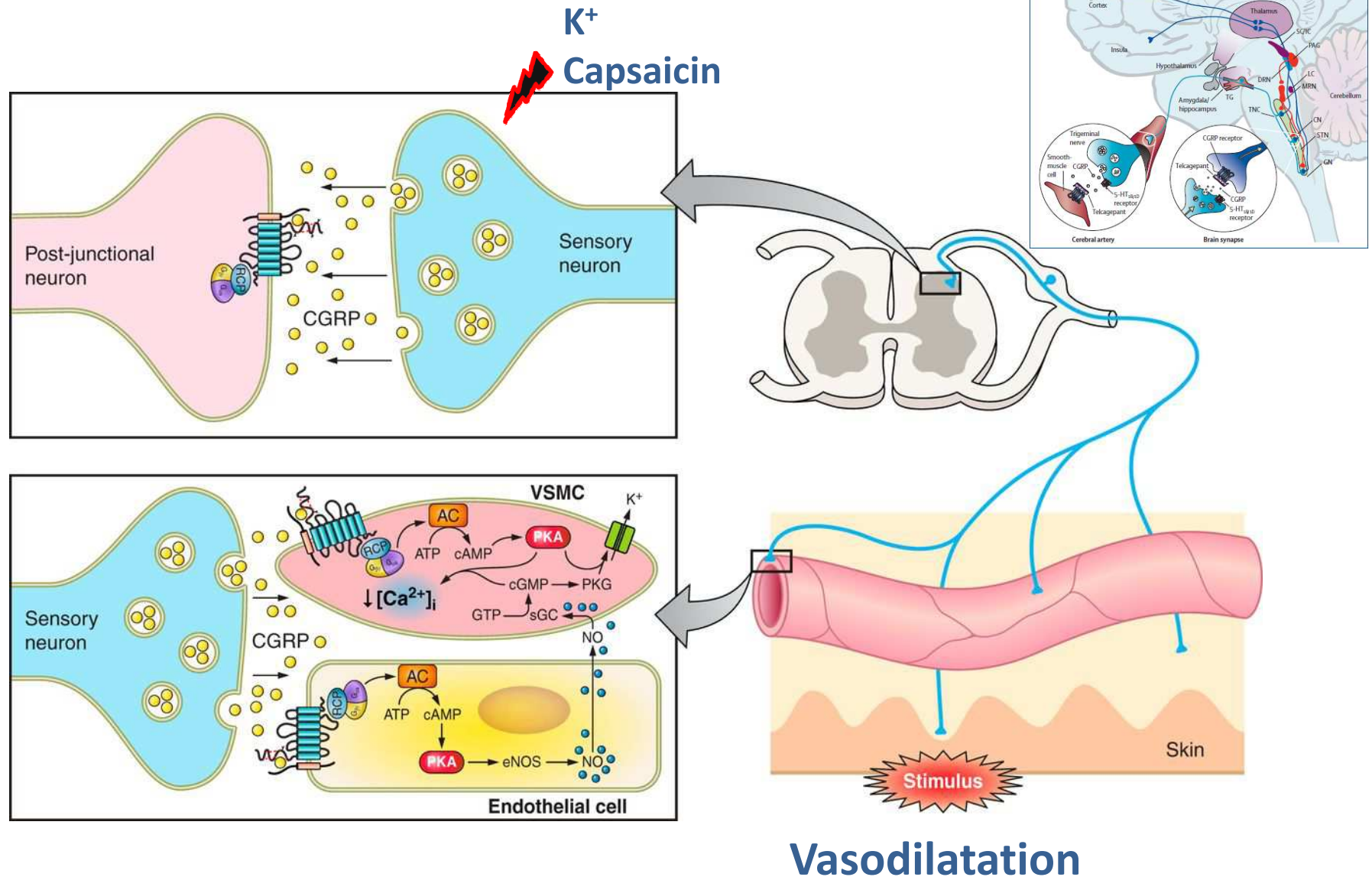
NACL Infusion für 20 Min:



akute KS: 1/9

verzögerte KS: 1/9
Migräne: 0/9

CGRP: Die Interaktion zwischen sensorischen Nerven und Arteriolen



Anti-CGRP antibodies: a new approach to migraine prevention

Uwe Reuter

Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Neurology,
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany
uwe.reuter@charite.de

Published Online

August 11, 2014

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70126-7)

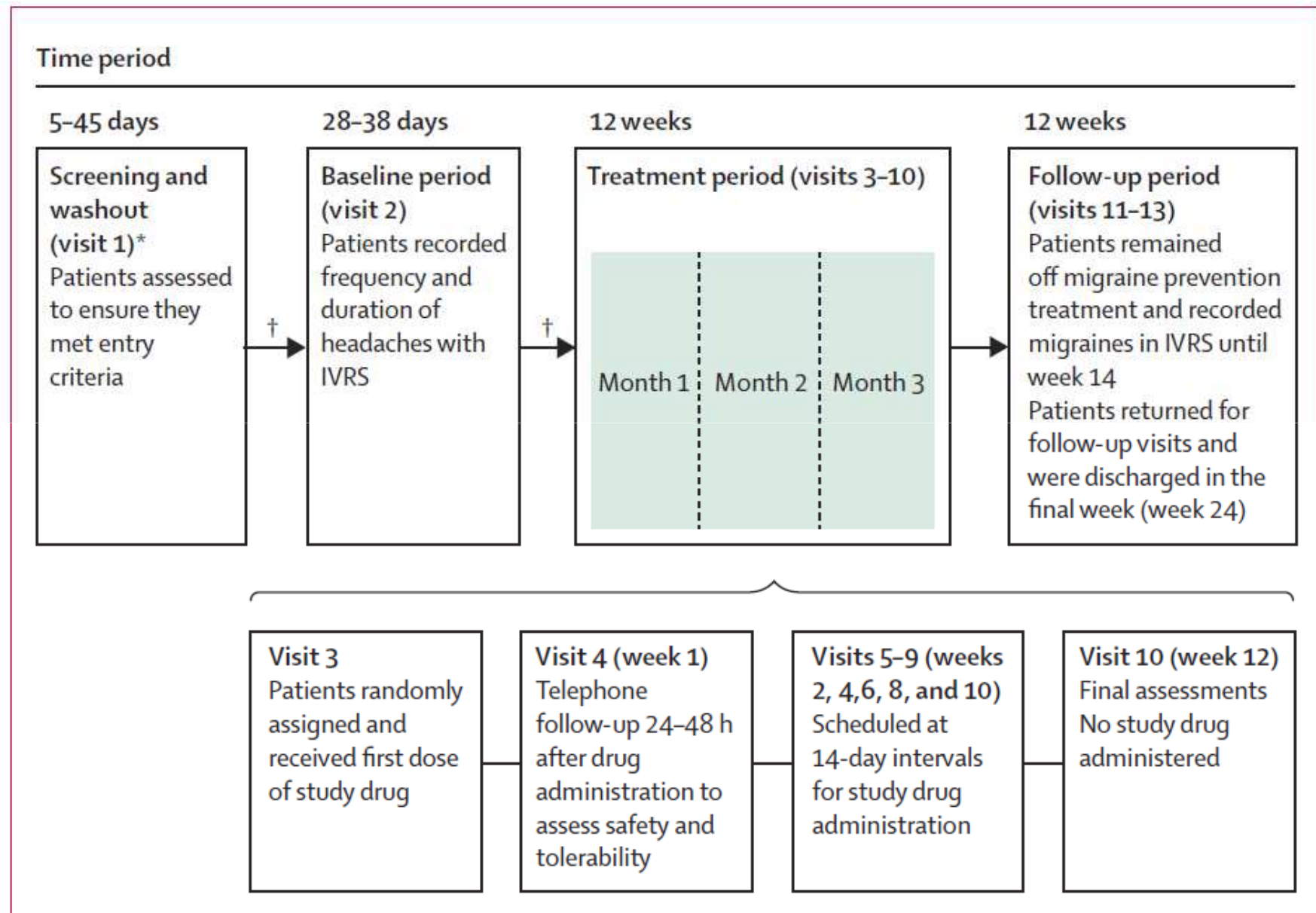
[S1474-4422\(14\)70126-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70126-7)

Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial

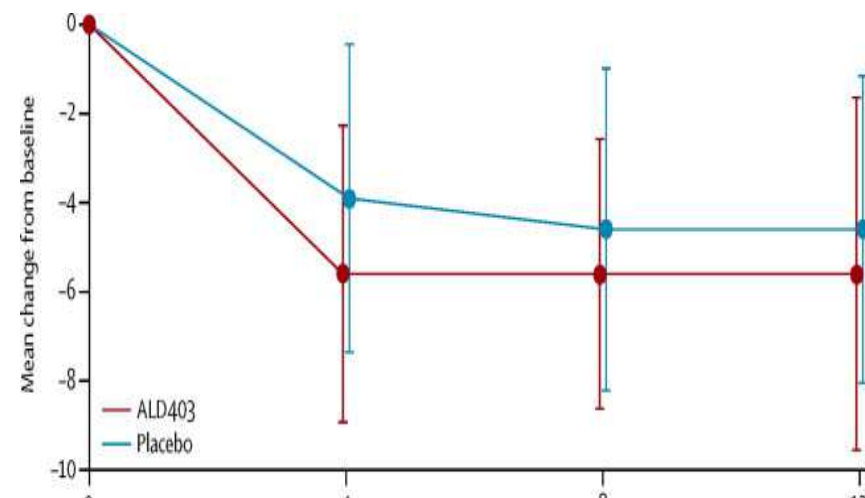
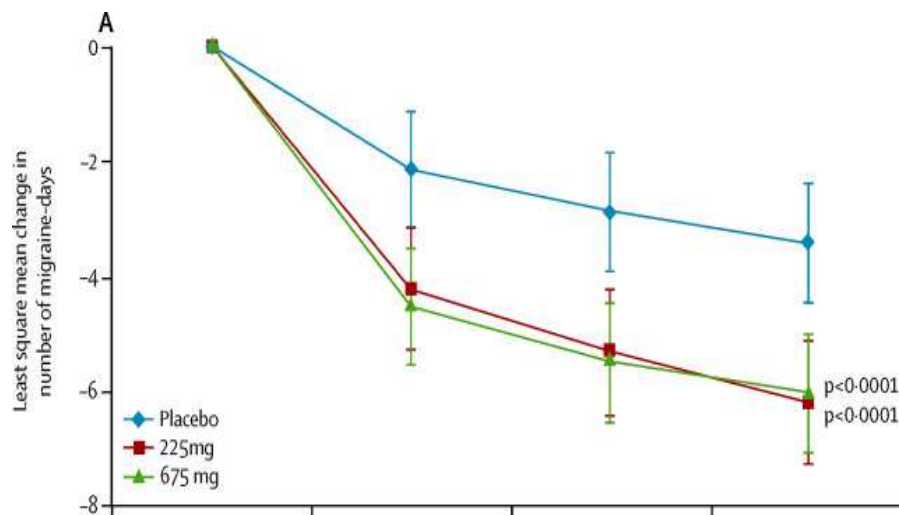
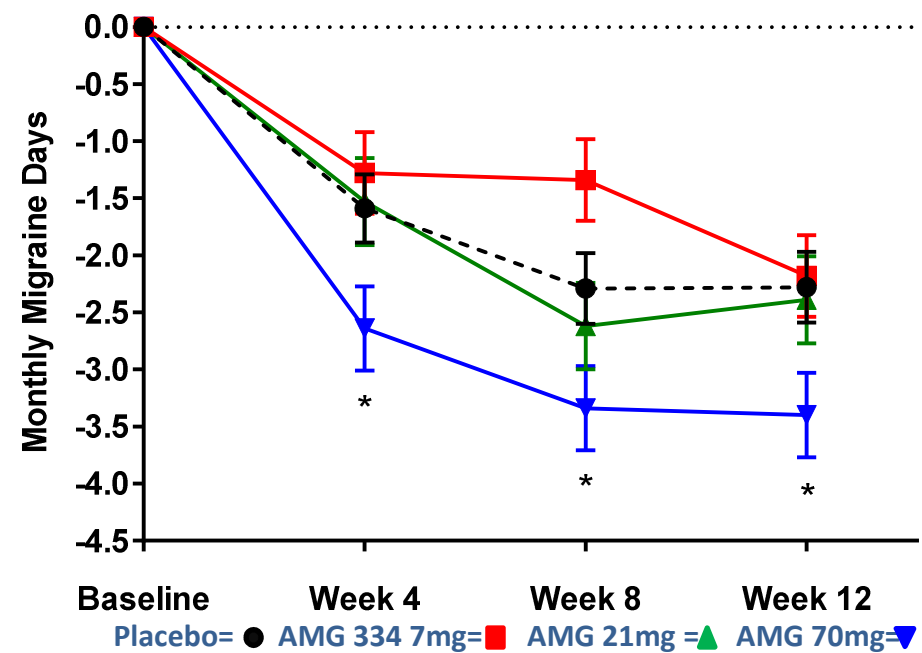
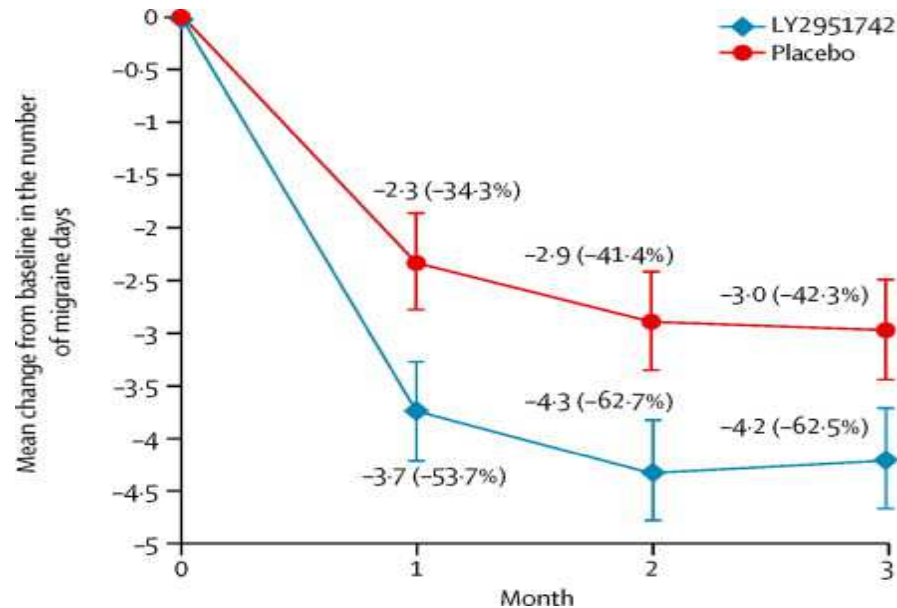
Hong Sun, David W Dodick, Stephen Silberstein, Peter J Goadsby, Uwe Reuter, Messoud Ashina, Joel Saper, Roger Cady, Yun Chon, Julie Dietrich, Robert Lenz

Lancet Neurol 2016; 15: 382–90

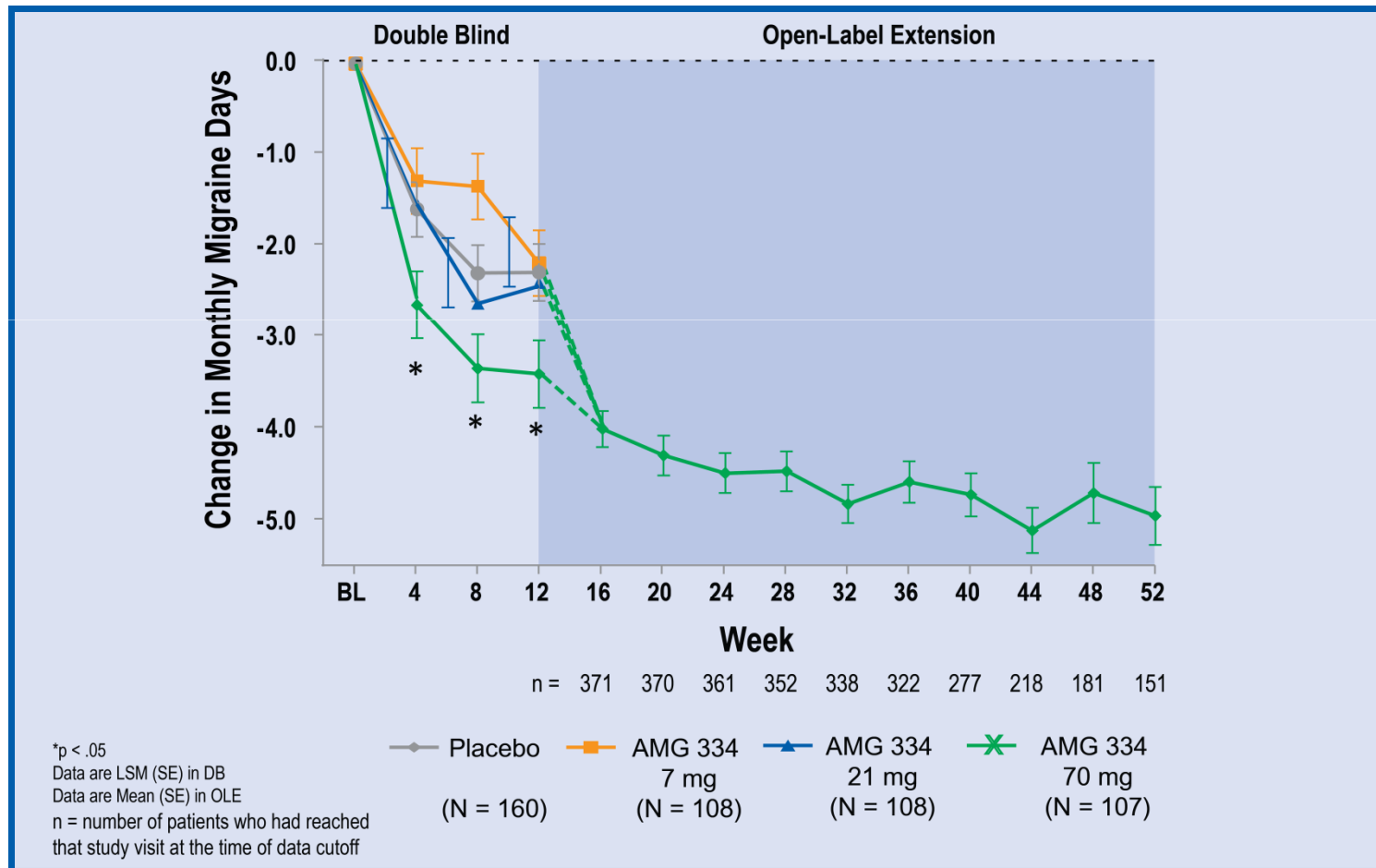
Exemp. Studien Design: Phase II Migräne Prophylaxe Studien



Primärer Endpunkt : Signifikante Reduktion der Migräne Tage durch LY2951742, TEV-48125, AMG 334 (70mg) vs. Placebo

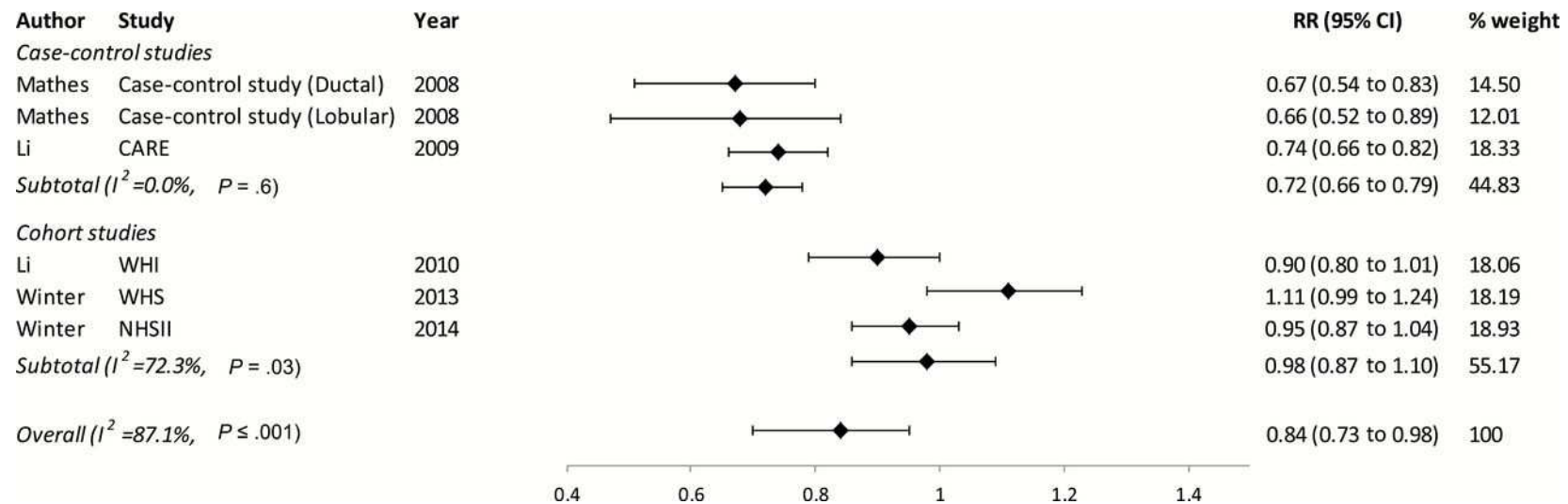


Primärer Endpunkt: Änderung der Migräne Tage/ Monat: Open Label Extension (AMG 334)



Keine Assoziation zwischen Migräne und invasivem Brustkrebs:

Forest plot of the association between migraine and invasive breast cancer in five studies stratified by study design.



n=115378 Teilnehmerinnen Nurses' Health Study

Anke C. Winter et al. JNCI J Natl Cancer Inst
2015;107:dju381

JNCI