Konsensusstatement der Migräne- und Kopfschmerzgesellschaften (DMKG, ÖKSG & SKG) zur Therapiedauer der medikamentösen Migräneprophylaxe

Gudrun Goßrau1 · Stefanie Förderreuther2 · Ruth Ruscheweyh13,4 · Victoria Ruschil3 · Till Sprenger4 · David Lewis5 · Katharina Kamm2 · Tobias Freilinger4 · Lars Neeb810 · Volker Malzacher11 · Uve Meier12 · Klaus Gehring13 · Torsten Kraya1415 · Thomas Dresler1617 · Christoph J. Schankin1819 · Andreas R. Gantenbein1021 · Gregor Brössner22 · Karin Zebenholzer23 · Hans-Christoph Diener24 · Charly Gaul25 · Tim P. Jürgens2627

1 Kopfschmerzambulanz, Universitäts-Schmerzzentrum, Medizinische Fakultät der TU Dresden, Universitätsklinikum Dresden, Dresden, Deutschland; 2 Neurologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; 3 Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, Frankfurt, Deutschland; 4 Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Technische Universität München, München, Deutschland; 5 Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; 6 Deutsche Klinik für Diagnostik, DKD Helios Klinik Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland; 7 LEWIS Neurologie, Stuttgart, Deutschland; 8 Helios Global Health, Berlin, Deutschland; 9 Chanté – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin, Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie, Berlin, Deutschland; 10 Neurozentrum Reutlingen, Reutlingen, Deutschland; 11 Berufsverband Deutscher Neurologen, Berlin, Deutschland; 12 Berufsverband Deutscher Nervenärzte, Berlin, Deutschland; 13 Neurologische Klinik, Krankenhaus Sankt Georg Leipzig, Leipzig, Deutschland; 14 Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Halle-Saale, Halle-Saale, Deutschland; 15 Neurologische Klinik, Tübingen Zentrum für seelische Gesundheit, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; 16 LEAD Graduiertenschule & Forschungsnetzwerk, Tübingen, Tübingen, Deutschland; 17 Neurologische Klinik, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern, Schweiz; 18 Universitätsklinik Bern, Bern, Schweiz; 19 Neurologie & Schmerz, ZURZACH Care, Bad Zurzach, Schweiz; 20 Praxis Neurologie am Untertor, Bülach, Schweiz; 21 Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich; 22 Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; 23 Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; 24 Kopfschmerzentrum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; 25 Kopfschmerzentrum Nordost, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinik Rostock, Rostock, Deutschland; 26 Neurologische Klinik, KMG Krankenhaus Güstrow, Güstrow, Deutschland

Dieser Beitrag erscheint parallel in den Zeit- schriften Der Schmerz und Der Nervenarzt.

Zusatzmaterial online – bitte QR-Code scannen

Empfehlung

Die folgenden Empfehlungen für die klinische Praxis stellen eine Experteneinschätzung basierend auf der aktuellen Datenlage dar. Bei der Therapieplanung sind zusätzliche die Vorgaben der Fachinformation (also der Zulassungstext) und die jeweils aktuell gültigen nationalen Regelungen zur Erstattungsfähigkeit zu berücksichtigen.

Für jede medikamentöse Migräneprophylaxe muss im Verlauf die Indikation geprüft werden. Bislang wurde für die Dauer einer medikamentösen Migräneprophylaxe global eine Zeitspanne von 6–12 Monaten empfohlen. Ableitend aus der aktuellen Literatur wird die Individualisierung der Prophylaxedauer befürwortet. Dabei ist insbesondere für schwer betroffene Patienten (Patienten mit hoher migränebedingter Beeinträchtigung der Alltagsfunk-
Migräne ist die häufigste neurologische Erkrankung und kann mit einem hohen Grad der Beeinträchtigung einhergehen. Neben nichtmedikamentösen Ansätzen zur Reduktion der Migräneerkrankung stehen medikamentöse Migräneprophylaxen zur Verfügung. Zur Indikation und Anwendung liegen evidenzbasierte Leitlinien der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und Deutscher Gesellschaft für Neurologie (DGN), Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) sowie Schweizer Kopfwehgesellschaft (SKG) vor. Für therapie-relevante Fragen wie z. B. der notwendigen und sinnvollen Dauer einer medikamentösen Migräneprophylaxe können aus bisherigen Studiendaten keine Rückschlüsse gezogen werden. Ziel dieser Übersicht ist die Formulierung von Empfehlungen zur Therapiedauer bei wirksamer medikamentöser Migräneprophylaxe, die die aktuelle Datenlage und – bei fehlenden Daten – die Expertenmeinungen berücksichtigen.

**Schlüsselwörter**
Migränetherapie · Migräne · Therapieempfehlung · Migräneerkrankung · Migränekopfschmerz

**Hintergrund**
Migräne ist eine häufige neurologische Erkrankung, die durch wiederkkehrende, behindernde Kopfschmerzattacken, vegetative Begleitsymptome sowie eine mögliche Aura gekennzeichnet ist. Die Ätiologie ist genetisch multifaktoriell, wobei selten monogene Varianten bekannt sind. Depression, Angststörungen, chronische Rückenschmerzen, Adipositas, und Schlafstörungen treten häufig komorbid auf. Die „Global Burden of Disease Study“ weist Migräne als zweithäufigste Ursache für ein Leben mit Behinderung aus, bei Frauen unter 50 Jahren steht Migräne dabei auf dem ersten Platz [2].

**Hier steht eine Anzeige.**

Der klinische Verlauf der Migräne variiert stark: von wenigen Migräneattacken im Leben bis zur chronischen Migräne, bei der Kopfschmerzen an 15 Tagen und mehr im Monat auftreten. Während der Großteil der Patienten eine niedrige Attackenfrequenz und niedrige Belastung zeigt, sind 10–20% der Patienten mit hoher Attackenfrequenz für die hohe Beeinträchtigung und die Belastung des Gesundheitssystems verantwortlich [3]. Patienten mit cM zeigen demzufolge die umfangreichsten Einschränkungen der Alltagsfunktion, lange Zeiten der Arbeitsunfähigkeit und höhere gesundheitsbezogene Kosten [4].

Nach wie vor wird Migräne auch in Deutschland zu selten diagnostiziert und oft nicht adäquat behandelt [5].

In der Leitlinie zur Therapie der Migräne (DMKG und DGN, ÖKSG und SKG) werden neben den allgemein empfohlenen nichtmedikamentösen Ansätzen zur Reduktion der Migräneattacken auch medikamentöse Therapien empfohlen. Die optimale Dauer einer Migräneprophylaxe ist nicht bekannt. Das gilt sowohl für spezifische als auch für unspezifische Substanzen der Prophylaxe.
der Migränefrequenz, wie z.B. Entspannungstechniken, Ausdauersport und Verhaltenstherapie, die Kriterien für den Beginn einer medikamentösen Migräneprophylaxe dargelegt (Tab.1; [6]). Die Aktualisierung der Leitlinie wird im Herbst 2022 publiziert.

Dabei ist es Ziel der medikamentösen und nichtmedikamentösen Prophylaxe, die Frequenz, Intensität und Dauer von Migräneattacken zu reduzieren. Damit soll auch die Notwendigkeit der Einnahme von Akutmedikamenten zur Attackentherapie vermindert und der Entwicklung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenunverträglichkeit (Medication Overuse Headache = MOH) vorgebeugt werden. Bei der episodischen Migräne (eM) wird eine Prophylaxe als wirksam beurteilt, wenn die Migränetage um mindestens 50% reduziert werden und/oder die migränebedingte Alltagsfähigkeit und die migränebedingte Beeinträchtigung des Patienten bedeuten.

Die Wirkung der herkömmlichen, unspezifischen Substanzen zur Prophylaxe der eM, wie der Betablocker Metoprolol und Propranolol, des Kalziumantagonisten Flunarizin, der Antikonvulsiva Topiramat und Valproat sowie des Trizyklikums Amitriptylin sind durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) gut belegt. Bei eM mit oder ohne Übergebrauch von Schmerz- oder Migränetabletten sind Topiramat und OnabotulinumtoxinA gesichert wirksam [6].

Seit 2018 wurden durch die European Medicines Agency (EMA) in Europa vier neue, spezifische monoklonale Antikörper zur Prophylaxe der Migräne zugelassen (in der Reihenfolge der Zulassung: Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab und Eptinezumab). Sie richten sich gegen das Calcitonin gene-related Peptide (CGRP) bzw. dessen Rezeptor (CGRP((R)-AK)). CGRP ist ein vasoaktives Neuropeptid, das in der Migräneattacke von afferenten trigeminalen Nervenfasern freigesetzt wird und pathophysiologisch als wichtigster Mediator einer Migräneattacke gilt. Die migräneabhängige Wirkung der neuen spezifischen Substanzen ist ebenfalls durch zahlreiche RCTs sowohl für Patienten mit eM als auch mit cM belegt [8].

Während die migräneabhängige Wirkung einer Substanz in kontrollierten Studien gut belegt werden kann, ist es weit schwieriger, darüber zu entscheiden, wie lange eine wirksame Therapie durchgeführt werden soll. Schwere und der Verlauf einer Migräne können sich nicht nur von Patient zu Patient unterscheiden, sondern auch intra- und extraindividuell im Verlauf des Lebens erheblich variieren [9]. Es hat sich bewährt, im Verlauf einer Therapie die fortbestehende Indikation für eine wirksame Prophylaxe durch einen Absetzversuch oder die Reduktion der Dosis, oder die Verlängerung des Dosierung intervalls zu überprüfen. Bei den bisher eingesetzten unspezifischen Migräne prophylaktika sind es jedoch vor allem unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder eine unzureichende bzw. fehlende Wirkung, die dazu führen, dass die Therapie vorzeitig abgebrochen wird [10, 11].

Ziel dieser Übersicht ist es, die wissenschaftliche Evidenz für die angemessene Therapiedauer, den Zeitpunkt des Absetzens und den zu erwartenden Krankheitsverlauf nach dem Absetzen von medikamentösen Prophylaxen darzustellen. Dabei soll insbesondere beantwortet werden, ob eine wirkungsvolle Prophylaxe nach einem definierten Zeitfenster beendet werden sollte, welche zeitlichen Vorgaben dabei gelten sollen und wie hoch das Risiko für eine erneute Zunahme der Migräne- und der damit verbundenen Beeinträchtigung nach dem Absetzen einer Prophylaxe ist.

**Methoden**

Innerhalb der Expertenrunde, welche den Autoren des Konsensusstatements entspricht, wurden Fragen zur Therapiedauer bis zum sicheren Ansprechen auf die Migräne prophylaxe, zur Therapiedauer und zum Verlauf nach Therapiende von Migräne prophylaktika definiert.

Insbesondere für den Einsatz von CGRP/(R)-AKs haben diese Fragen aufgrund des migräne spezifischen Wirkmechanismus und der bisher begrenzt verfügbaren Erfahrungen einen neuen Stellenwert (Tab.2).

Anhand dieser Fragen erfolgte bis April 2022 eine Literaturrecherche in Medline mit folgenden Begriffen: migräne, chronic migräne, discontinuation, treatment cessation, posttreatment period, atorvastatin, metoprolol, propranolol, topiramate, flunarizine, onabotulinumtoxinA, erenumab, galcanezumab und fremanezumab. Diese Suche ergab 47.015 Ergebnisse. Die Mehrzahl der Publikationen wurde aufgrund fehlenden Bezugs zur Fragestellung exkludiert, 43 Publikationen wurden aufgenommen. Ebenso wurden weitere 11 relevanten, die Experten bekannten Literaturstellen berücksichtigt, darunter 6 Therapieleitlinien, 2 Fachinformationen bzw. Dokumente des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2 Reviews und eine klinische Studie. Anhand der Literatur und der klinischen Erfahrung der Experten wurden Vorschläge zum Vorgehen formuliert. Der Prozess erfolgte im formalen Konsensverfahren.
**Ergbnisse**

**Daten zur Therapiedauer von Migräneprophylaxen und Verlauf nach Beenden der Medikation**

Allgemein empfiehlt die deutsche Therapieleitlinie für Migräne eine Evaluation der Wirksamkeit ab ca. 2 Monaten nach Beginn der tolerierten Höchstdosis für klassische unspezifische Migräneprophylaxen. Darüber hinaus wird empfohlen, eine erfolgreiche Migräneprophylaxe 6 bis 12 Monate nach Beginn auf ihre Notwendigkeit zu überprüfen [6].

**Placebo**

Eine Metaanalyse von Studien unspezifischer Migräneprophylaktika zeigte für Patienten, die Placebo erhielten, eine Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit nach 4 Behandlungswochen. Dieser Effekt hielt bis zur 12. Behandlungswoche an. In den Wochen 16, 20 und 24 stieg die Kopfschmerzfrequenz sukzessive wieder auf das Ausgangsniveau an [12].

**Klassische unspezifische Prophylaxen**

**Betablocker: Metoprolol, Propranolol**

RCTs zur Migräneprophylaxe untersuchten Metoprolol über einen Zeitraum von 4 bis 48 Wochen und Propranolol über 4 bis 64 Wochen [13]. Deutliche Effekte über einen Zeitraum ab 4 bis 8 (Metoprolol) bzw. 12 (Propranolol) Wochen gegenüber Placebo wurden gezeigt [13]. Da es keine Studien mit langfristiger Nachbeobachtung gibt, ist unklar, ob diese Effekte nach Absetzen der Betablocker stabil sind [14].

**Topiramat**

Das Konzept, die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung 6–12 Monate nach Therapiebeginn zu überprüfen, beruht auf den Ergebnissen einer Studie mit Topiramat zur Migräneprophylaxe. Diese Studie untersuchte randomisiert und placebokontrolliert die Migränehäufigkeit nach dem Ende eines 6-monatigen Behandlungszeitraums mit Topiramat [15]. Hier wurden Patienten mit Migräne nach einer 4- bis 8-wöchigen Titrationsphase in einer 26-wöchigen offenen Phase mit Topiramat behandelt (50–200 mg/Tag) und darauf auf folgend zufällig einer 26-wöchigen Doppelblindphase zugewiesen, in der sie unterschiedlich die Topiramatdosis aufhielten oder zu Placebo wechselten. Zusammenfassend wurde nach dem Absetzen von Topiramat über alle Patienten hinweg ein anhaltender Nutzen festgestellt. Obwohl die Zahl der Migränetage unter Placebo zunahm, erreichte sie nach 26 Wochen nicht das Ausgangsniveau. Daraus schlossen die Autoren, dass Patienten mindestens 6 Monate lang behandelt werden sollten, wobei nach individueller Abwägung die Therapiedauer auf bis zu 12 Monaten verlängert werden kann.

**Flunarizin**

Studiendaten weisen darauf hin, dass die Wirkung von Flunarizin während eines viermonatigen Behandlungszeitraums zunahm. Die maximale Wirkung wurde nicht vor dem dritten Behandlungsmonat erreicht [16]. Dies könnte teilweise auf die Pharmakokinetik von Flunarizin zurückzuführen sein: Die Plasmakonzentration erreichte bei Gesunden mit täglicher Einnahme von Flunarizin erst 5–6 Wochen nach Beginn der Behandlung den Steady-State [17].

Für Flunarizin liegen heterogene Daten vor, die einerseits einen Langzeiteffekt von im Mittel 8 Monaten nach Therapieende auf die Migränehäufigkeit zeigen [18]. Andererseits konnte eine im Abschnitt „Valproat“ dargestellte Crossover-Studie mit Flunarizin keine Langzeitwirkung verifizieren [12, 16]. Weitere Studien belegen anhaltende Therapieeffekte 6 bzw. 7 Monate nach Therapieende bei der Mehrzahl der Patienten [19, 20]. Für Flunarizin ist laut Fachinformation eine Begrenzung der Therapiedauer gegeben: „Lässt während der Behandlung der therapeutische Effekt nach, ist die Behandlung mit Flunarizin abzubrechen.“ „Selbst wenn die prophylaktische Weiterbehandlung erfolgreich war und gut vertragen wurde, sollte die Behandlung spätestens nach 6 Monaten beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder eingesetzt werden.“ [21].

**Valproat**

Aufgrund der aktuellen Risikobeurteilung von Valproat durch das BfArM/das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) sollte es nicht mehr zur Migräneprophylaxe bei Frauen im empfindsamen Alter eingesetzt werden [22]. Ältere Daten einer Crossover-Studie mit Valproat belegen jedoch nicht nur die Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe, sondern weisen auch nach, dass die Zahl der Valproat-Responder in den letzten 4 Wochen eines 12-wöchigen aktiven Behandlungszeitraums auf 65% (Responder im Gesamtzeitraum 50%) im Vergleich zu 18% bei Placebo anstieg [12, 23]. Sowohl in der Crossover-Studie mit Flunarizin [16] als auch in der Studie mit Valproat [23] kam es in der 4-wöchigen Wash-out-Phase nach der Verumannahme zu einem Wiederanstieg der Migränetage bzw. -attacken, sodass hier kein über die Therapiedauer hinausgehender prophylaktischer Effekt gefunden wurde.

**Amitriptylin**

RCTs untersuchten Amitriptylin zur Migräneprophylaxe über einen Zeitraum von 4 bis 26 Wochen [12]. Die beste Wirkung wurde bei Amitriptylin in einer Studie erst nach 16 Wochen Therapie erreicht [24]. Daten zum Migräneverlauf nach Absetzen liegen nicht vor.

**OnabotulinumtoxinA bei chronischer Migräne**

Eine offene Untersuchung zum Therapieeffekt von OnabotulinumtoxinA zeigte, dass zwei Drittel der Patienten, die 3–6 Monate nach Beginn der Behandlung zu ≥50% auf OnabotulinumtoxinA ansprachen, auch 3 Monate nach Absetzen des Medikaments weiterhin eine mind. 50%ige Reduktion der monatlichen Kopfschmerztagen zeigten [25].

Eine durch die SARS-CoV2-Pandemie bedingte Injektionsverzögerung um im
Mittel 52 Tage (SD± 26) zeigte bei 80 retrospektiv untersuchten Patienten mit cM eine signifikante Zunahme der monatlichen Kopfschmerztage von 14,8± 7,7 auf 17,4± 8,8, sowie eine Zunahme der Analgetikaeinnahme und der Alltagseinschränkung (HIT-6-Fragebogen) [26]. Patienten mit >30 % Zunahme der monatlichen Kopfschmerztage nach pandemiebedingtem Absetzen von OnabotulinumtoxinA wiesen eine längere Erkrankungsdauer, längeres Vorliegen eines MOH, häufigere Einnahme von Analgetika und eine höhere durchschnittliche Schmerzintensität auf [27, 28].

In einer offenen prospektiven Studie wurde bei OnabotulinumtoxinA-Responder im zweiten Behandlungsjahr das Injectionintervall auf vier Monate ausgehent [28], 49/108 (45 %) der Patienten berichteten daraufhin eine Zunahme der Migränetage im Monat vier, woraufhin das Intervall wieder verkürzt wurde. Bei 10 (9,3 %) Patienten wurde die Therapie wegen mangelnden Ansprechens beendet, sechs Patienten hatten keine Attacken während der vier Monate und es wurde zugewartet; zwei Patienten erhielten ca. zweimal pro Jahr Injektionen, da es nach etwa sechs Monaten wieder zum Frequenzanstieg kam, und zwei Patienten hatten nicht mehr als zwei Attacken im Quartal über 18 Monate. Die übrigen 39 Patienten erhielten die Injektionen weiterhin alle vier Monate.

In einer weiteren Studie wurde bei Patienten mit cM und sehr gutem Ansprechen auf eine Therapie mit OnabotulinumtoxinA 6 Monate nach dem Absetzen bei 80 % keine klinische Verschlechterung bemerkt bzw. keine Notwendigkeit einer Wiederannahme der Prophylaxe gesehen. Patienten, die zur Baseline für mehr als 6 Monate an einem täglichen Kopfschmerz gelitten hatten, hatten nach einem Follow-up von 6 Monaten nach Absetzen ein höheres Rezidivrisiko als solche mit einem weniger als 6 Monate bestehenden täglichen Kopfschmerz. Auch Patienten mit einer höheren Anzahl an Behandlungsszyklen bis zum positiven Ansprechen hatten ein höheres Rezidivrisiko als solche mit rascharem Ansprechen [29].

Spezifische Prophylaxe-medikamente
CGRP/(R)-AKs: Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab Eptinezumab Zusammenfassend zeigen die bisherigen Daten (10 Studien, 2171 Patienten), dass nach Absetzen einer erfolgreichen Migräneprophylaxe mit CGRP/(R)-AK bei der Mehrzahl der Patienten wieder eine schrittweise Zunahme der Migränefrequenz, der migränebedingten Alltags einschränkungen und eine Zunahme des Bedarfs an Akutmedikation eintritt [30–39]. Die Studien variieren in der Methodik (retrospektiv versus prospektiv, kontrolliert versus „real-world“-Daten, Fallzahlen, Therapie- und Nachbeobachtungszeiträume, chronische versus episodische Migräne, mit versus ohne Medikamentenübergebrauch, untersuchte Wirkstoffe), was die Aussagekraft direkter Vergleiche einschränkt.

Die meisten Studien (7/10) untersuchten Effekte drei Monate nach Absetzen der CGRP/(R)-AK. Dabei zeigte sich in allen Studien im Mittel eine signifikante Zunahme der mittleren monatlichen MMDs im Vergleich zum Therapiezeitraum, nicht jedoch bei allen eine Zunahme der MMDs auf das Ausgangsniveau vor Therapiebeginn. So zeigte eine Studie mit Patienten mit cM und eM bereits 4 Wochen nach Absetzen der CGRP/(R)-AK-Therapie für 31 % der Patienten eine Zunahme der MMDs, welche zum erneuten Therapiebeginn führte [38]. Für Patienten mit cM, welche aufgrund der CGRP/(R)-AK-Therapie in eine prognostisch günstigere eM übergegangen waren, konnte gezeigt werden, dass fast 50 % im 3. Monat der Therapiepause einen Wiedereinstieg auf mindestens 15 MMD berichteten. Ebenso ließ sich bei fast der Hälfte der Patienten, bei denen zu Beginn der Therapie ein Medikamentenübergebrauch bestand, im 3. Monat der Therapiepause ein erneuter Medikamentenübergebrauch feststellen [39]. In 3 der 10 Publikationen wurde berichtet, dass auch nach 3 Monaten Therapiepause die mittleren MMDs zwar signifikant zum letzten Therapiemonat anstiegen, jedoch weiterhin geringer waren als zur Baseline [30, 31, 40]. Hier sind Studiendaten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der Therapiepause mit CGRP/(R)-AK zu beachten, die bereits in Woche 8–16 nach Therapieende eine signifikante Zunahme der kopfschmerzbedingten Einschränkung der Alltagsaktivitäten und der Lebensqualität zeigen [37]. Ist eine Fortsetzung der Therapie mit CGRP/(R)-AK nötig, so belegen die dazu bislang publizierten Studien, dass die Mehrzahl der Patienten nach Wiederbeginn der CGRP/(R)-AK-Therapie genau so gut wie in der initialen Behandlung ansprechen [30, 32, 35].

Als Ursache für ungünstige Absetzefekte müssen auch Noceboeffekte diskutiert werden [41]. Dazu existieren bislang nur klinische Erfahrungen, jedoch keine wissenschaftlichen Daten. Im klinischen Alltag stellen Noceboeffekte eine relevante Einflussgröße dar, da Patienten einen Anstieg der Kopfschmerzfrequence befürchten und erwarten.

In einigen Studien hielt der Therapieeffekt bei einem Teil der Patienten über das Ende der pharmakologischen Wirkung hinaus an. Dabei kann nicht entschieden werden, ob dies auf medikamentösen Langzeiteffekten oder anderen Faktoren wie natürlicher Fluktuationen im Verlauf der Migräneerkrankung oder der Wirkung begleitender Maßnahmen wie der nichtmedikamentösen Prophylaxe oder dem abnehmenden Einfluss psychischer Komorbiditäten beruht. Beispielsweise beschreiben Iannone et al. für 25 % der Patienten anhaltend reduzierte MMDs [30]. Ob hier ein krankheitsmodifizierender Effekt der CGRP/(R)-AK nach längerer Therapie vorliegt, ist Gegenstand der gegenwärtigen Forschung, bislang jedoch nicht belegt. Wertvoll sind Daten, die an Teilnehmern kontrollierter Studien erhoben wurden, da hier eine Abgrenzung zu Placeboeffekten möglich ist und ein größeres Patientenkollektiv untersucht wurde. Entsprechende Daten liegen aus der Evolve-1 und -2-Studie mit Galcanezumab vor, in der Patienten bis zu 4 Monate nach Beenden der CGRP/(R)-AK-Therapie placebokontrolliert nachverfolgt wurden [34]. Interessanterweise unterscheidet sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität und kopfschmerzbedingte Alltags einschränkung in Monat 4 der Therapiepause nicht mehr zwischen der Placebogruppe, also der Gruppe, welche nie CGRP/(R)-AK erhielt, und der Therapiepausengruppe nach CGRP/(R)-AK-Therapie. In Letzterer kam es im Gruppenmittel zu einer Zunahme der MMDs.
Hier steht eine Anzeige.

Springer
die jedoch nicht das Ausgangsniveau zur Baseline erreichte.

Als Prädiktoren für einen anhaltenden Effekt nach Therapiende können folgende Konstellationen identifiziert werden (3 Studien, 383 Patienten): guter Erfolg der Behandlung mit CGRP/(R)-AKs, niedrige MIDAS- und HIT-6-Scores (sowohl vor Beginn der Therapie als auch unter Therapie), niedrigere MMDs und weniger Schmerzmittelinnahmehäufigkeit vor Beginn der Therapie [30, 39] sowie (nur in einer Schmerzmittelinnahmetage vor Beginn Therapie), niedrigen MMDs und weniger vor Beginn der Therapie als auch unter der Behandlung mit CGRP/(R)-AKs, niedriger (3 Studien, 383 Patienten): guter Erfolg folgende Konstellationen identifiziert werden.

### Weitere Aspekte der medikamentösen Prophylaxe bei Migräne

Bislang ist wissenschaftlich nicht geklärt, ob bestimmte Substanzen zur Migräneprophylaxe krankheitsmodifizierend wirken oder ausschließlich eine verlaufsmodulierende Wirkung haben.

Um die fortbestehende Indikation für eine Migräneprophylaxe und den Wirkeffekt einer Prophylaxe zu prüfen, ist das Absetzen der Medikation ein wichtiges Instrument. Als Anhaltspunkt wird in den entsprechenden Leitlinien empfohlen, die Behandlung 6–12 Monate nach Behandlungsbeginn auszusetzen [42]. In Erman- gelung eindeutiger Erkenntnisse darüber, wie lange eine medikamentöse Migräne-Prophylaxe fortgesetzt werden sollte, muss die Entscheidung zum Zeitpunkt des Absetzversuchs individuell unter Einbeziehung des Patientenwunsches und der individuellen Lebensumstände des Patienten getroffen werden. Hier ist eine Abwägung der Verträglichkeit und Wirkung gegen die individuelle Beeinträchtigung durch die Migräne selbst, relevante Komorbiditäten einschließlich eines vorbestehenden Medikamentenübergreifungs- situations, Komplexe somatische und psychische Komorbiditäten, Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch aktuell oder in der Vergangenheit, bei Patienten unter Therapie mit OnabotulinumtoxinA oder CGRP/(R)-AK-Therapie: wiederholt beobachtete nachlassende Wirkung zum Ende des Dosierungsintervalls möglicherweise die Bewertung, welche Dosierung zur Reduktion der Migränefrequenz ausreicht, auch wenn systematisch erhobene Erkenntnisse zu anderen Therapieintervallen als in den Zulassungsstudien nicht vorliegen.

### Absetzen der medikamentösen Migräne-Prophylaxe – wie gehen Patienten damit um?

Zahlreiche Studien zeigen, dass die Therapietreue bei der Einnahme unspezifischer Substanzen zur Migräneprophylaxe schlecht ist [10]. Grund sind vor allem unreduzierte Wirkungen der Therapie. Bei guter Verträglichkeit der unspezifischen Substanzen oder wenn weitere gewünschte Wirkeffekte genutzt werden sollen, wie z.B. Schlafregulation und Stimmungsstabilisierung bei Depression unter Behandlung mit Amitriptylin oder Blutdrucksenkung unter Behandlung mit Betarezeptorenblockern, werden Patienten durchaus auch länger als 1 Jahr behandelt [43].

In Deutschland übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen derzeit (Stand Juli 2022) die Kosten für eine Behandlung mit CGRP/(R)-AK für Patienten mit Migräne ab 4 MMDs nur, wenn alle unspezifischen Substanzklassen keine Wirkeffekte genutzt haben, nicht vertragen wurden oder kontraindiziert waren. In Österreich sind CGRP/(R)-AK ab 4 MMD zugelassen, mindestens 3 Versuche mit medikamentösen Prophylaxen müssen erfolgslos verlaufen sein. Für die Schweiz gilt, dass von 4 zu gelassenen Substanzen eingesetzt worden sein müssen und dass die Behandlung ab 8 MMDs möglich ist. Die Vorbehandlung mit OnabotulinumtoxinA entfällt in der Schweiz, da dort keine Zulassung besteht. Diese Erstattungsrichtlinien haben zu einer erheblichen Selektion von besonders schwer betroffenen Patienten geführt. So ist nachvollziehbar, dass eine geplante Therapiepause der CGRP/(R)-AK als potenziell bedrohlich erlebt. Es werden Angste und Sorgen vor einer erneuten Zunahme der Migränerealität durch das Absetzen einer wirksamen Therapie [44] und einem drohenden Verlust an Lebensqualität geschildert. Eine vorgegebene begrenzte Therapiedauer mit CGRP/(R)-AK wird von Patienten oft als ein Eingriff in die
Therapiefreiheit ihres Arztes empfunden. Das Erleben eines raschen Wirkeintritts zu Therapiebeginn mag die Erwartung eines raschen Wirkverlustes nach Absetzen der Behandlung beeinflussen und somit möglicherweise Noceboeffekte hervorrufen.

**Praxisfragen zum Beenden einer medikamentösen Migräneprphylaxe**

**Frage 1**

Ist das Beenden/Absetzen einer medikamentösen Migräneprphylaxe sinnvoll? Variable Spontanverläufe, die generell günstige Prognose der Migräne sowie Daten zur anhaltenden Reduktion der MMDs bei einem Teil der Patienten nach Beenden der Migräneprphylaxe rechtfertigen es, die Indikation für eine medikamentöse Prphylaxe durch einen Absetzversuch zu prüfen. Dies gilt aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz insbesondere für Patienten mit eM, kurzer Erkrankungsdauer und keinen oder gering ausgeprägten Komorbiditäten. Die bislang praktizierten Therapieempfehlungen erscheinen daher angemessen.

Vor allem bei Patienten mit einer hochfrequenten eM (≥8 MMDs) oder cM zu Beginn der Therapie muss aufgrund der vorgelegten Datenlage bei einem Absetzversuch eher mit einer Zunahme der klinischen Symptomatik und entsprechenden psychosozialen Folgen gerechnet werden als bei Patienten mit einer eM. Bei diesen Patienten ist es gerechtfertigt, die Migräneprphylaxe über einen Zeitraum von mehr als 12 Monaten fortzuführen. Das gilt insbesondere dann, wenn individuelle Konstellationen (z.B. psychische Belastungssituationen, bevorstehende soziale oder berufliche Veränderungen, ausgeprägte Angststörungen) ein hohes Risiko für eine erneute Zunahme der Migränefrequenz erwarten lassen. In Tab. 3 wurde anhand der aktuellen Literatur sowie basierend auf einem Expertenkonsens eine Übersicht der Faktoren zusammengestellt, die für oder gegen einen Absetzversuch einer medikamentösen Migräneprphylaxe sprechen können.

Unter Berücksichtigung häufiger Noceboeffekte kann anstelle des Absetzens die Verlängerung des Dosierintervalls als Dosisreduktion der CGRP/(R)-AK angewendet werden [45, 46]. Über das Vorgehen der Verlängerung des Dosierintervalls als Dosisreduktion, das bislang nicht in klinischen Studien untersucht wurde, sollten die Patienten aufgeklärt werden.

**Frage 2**

Nach welcher Therapiedauer kann eine erfolgreiche Prphylaxe abgesetzt werden?

Die aktuelle Therapieleitlinie für Migräne empfiehlt, eine erfolgreiche Migräneprphylaxe nach 6–12 Monaten auf ihre Notwendigkeit zu überprüfen [6]. Wahrscheinlich ist aber eine Therapiedauer von 12 Monaten sinnvoller. Für klassische Migräneprphylaxen (Metoprolol, Propranolol, Amitriptylin, Flunarizin, Topiramat) wurden in Therapiestudien placebokontrollt Effekte ab einem Therapiezeitraum von 4 Wochen nachgewiesen [12]. Die meisten Studien dieser Medikamente untersuchten Therapiezeiträume von 12 Wochen [12]. Das erlaubt jedoch keine Aussage, wie lange eine wirksame Migräneprphylaxe mindestens eingesetzt werden soll.

**Besonderheiten bei der Behandlung mit OnabotulinumtoxinA.** OnabotulimumtoxinA ist in Deutschland und Österreich zur Behandlung der cM zugelassen. Da bisherige Daten zur Therapiedauer von OnabotulinumtoxinA-Injektionen bei cM unzureichend sind, stützt sich die Therapiedauer in Deutschland auf einen Expertenkonsens der DMKG für das strukturierte Vorgehen bei der Behandlung der cM [46].

In diesem werden während des ersten Therapiejahres Injektionsintervalle von 3 Monaten empfohlen. Ziel der Behandlung ist eine Verbesserung der Migräne um ≥ 30%. Wird nach dem dritten Injektionszyklus keine Verbesserung um ≥ 30% erreicht, gilt die Behandlung in der Regel als nicht ausreichend wirksam und es wird empfohlen, sie zu beenden. Wird im ersten Jahr der Behandlung ein stabiler Erfolg erreicht, kann eine Verlängerung der Injektionsintervalle auf 4 Monate in Betracht gezogen werden. Bleibt der Erfolg
Konsensuspapiere

Tab. 5 Kontraindikationen medikamentöser Migräneprävention

| Migräneprävention | Kontraindikation* | Bemerkung |
|--------------------|-------------------|-----------|
| Amitriptylin       | Herzinfarkt, Koronare Herzkrankheit, Herzhypertrophien, Schwere Lebererkrankung | Kontrollen von Labor (Blutbild, Leberfunktionsstoffwechsel), EKG |
| Metoprolol/Propranolol | Herzinsuffizienz, AV-Block 2. oder 3. Grades, Bradyarrhythmien, Hypotonie | Kontrollen von Blutzucker bei Diabetikern, EKG |
| Topiramat          | Keine hochwirksame Verhütungsmethoden, Schwangerschaft, Nephropathie | Cave Einfluss auf orale Kontrazeption bei >200 mg/Tag |
| Flunarizin         | Extrapyramidalen Erkrankungen, depressives Syndrom, Schwangerschaft | Sediierende Wirkung kann durch Alkohol, Schlafmittel, Tranquilizer verstärkt werden |
| OnabotulinumtoxinA | Neuromuskuläre Erkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit | In Deutschland: Zulassung für chronische Migräne ab 18. Lebensjahr |
| Erenumab           | Schwangerschaft, Stillzeit, Einsatz bei erhöhtem zerebro-/kardiovaskulärem Risiko, Raynaud-Syndrom, einzeitlichen Darmerkrankungen, COPD, Wundheilungsstörungen unter strenger Nutzen-Risiko-Bewertung | Zur Sicherheit bei Patienten >65 Jahre liegen nur einzelne Fallserien vor |

*Auswahl häufiger Kontraindikationen

für mindestens zwei 4-Monats-Intervalle stabil, kann versucht werden, die OnabotulinumtoxinA-Behandlung zu beenden, oder in Einzelfällen das Injektionsintervall auf 6 Monate verlängert werden.

Besonderheiten bei der Behandlung mit CGRP/(R)-AK. Die Vorgaben zur Überprüfung einer Therapie bzw. eines Absetzversuches einer Migräneprävention sind daher nicht umsetzbar, wenn das Migränergutachten eine Verbesserung der migränebedingten Einschränkungen, Bedarf an traditionellen Krisenmedikationen, Komorbiditäten sowie bisherigem Ansprechen auf die aktuelle Therapie (siehe auch Tab. 3). Dementsprechend kann der Einsatz von niedrigfrequenten (<8 MMDs) eM zu Beginn der Prophylaxe und kürzerer Erkrankungsdauer sowie fehlenden Komorbiditäten die Einnahme einer effektiven Prophylaxe für bis zu 12 Monate ausreichend sein. Dagegen benötigen Patienten mit längerer Migräneanamnese, hochfrequenten eM (>8 MMDs) oder cM zu Behandlungsbeginn und vorliegenden relevanten Komorbiditäten mindestens 12 Monate, in Einzelfällen auch längere Therapiedauer, bevor ein Absetzen medikamentös sinnvoll ist. Hintergrund ist, dass diese vulnerable Patientengruppe aufgrund umfangreicher Chronifizierungsprozesse mit Remodellierung des zentralnervösen Schmerznetzwerks nachhaltig angelegt ist, also längerfristige Therapieziele braucht [51]. Bei Patienten mit einem Medikamentenübergreifen in der Anamnese wird wegen des erheblichen Risikos eines erneuten MOH auch bisher bereits empfohlener prophylaktischer Maßnahmen für mindestens 2 Jahre fortzuführen. Dies sollte auch bei einer Therapie mit einem CGRP/(R)-AK in gleicher Weise berücksichtigt werden [6].

Die aktuelle Leitlinie der European Headache Foundation zum Einsatz von CGRP/(R)-AKs bei eM und cM sieht ein Absetzen der CGRP/(R)-AKs nach 12–18 Monaten vor. Allerdings wird darauf verwiesen, dass bei Bedarf die Behandlung solange wie nötig fortgesetzt werden kann [52].

### Tab. 5 Kontraindikationen medikamentöser Migräneprävention

| Migräneprävention | Kontraindikation* | Bemerkung |
|--------------------|-------------------|-----------|
| Amitriptylin       | Herzinfarkt, Koronare Herzkrankheit, Herzhypertrophien, Schwere Lebererkrankung | Kontrollen von Labor (Blutbild, Leberfunktionsstoffwechsel), EKG |
| Metoprolol/Propranolol | Herzinsuffizienz, AV-Block 2. oder 3. Grades, Bradyarrhythmien, Hypotonie | Kontrollen von Blutzucker bei Diabetikern, EKG |
| Topiramat          | Keine hochwirksame Verhütungsmethoden, Schwangerschaft, Nephropathie | Cave Einfluss auf orale Kontrazeption bei >200 mg/Tag |
| Flunarizin         | Extrapyramidalen Erkrankungen, depressives Syndrom, Schwangerschaft | Sediierende Wirkung kann durch Alkohol, Schlafmittel, Tranquilizer verstärkt werden |
| OnabotulinumtoxinA | Neuromuskuläre Erkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit | In Deutschland: Zulassung für chronische Migräne ab 18. Lebensjahr |
| Erenumab           | Schwangerschaft, Stillzeit, Einsatz bei erhöhtem zerebro-/kardiovaskulärem Risiko, Raynaud-Syndrom, einzeitlichen Darmerkrankungen, COPD, Wundheilungsstörungen unter strenger Nutzen-Risiko-Bewertung | Zur Sicherheit bei Patienten >65 Jahre liegen nur einzelne Fallserien vor |

*Auswahl häufiger Kontraindikationen
Welche Kriterien gelten für die Wiederaufnahme einer medikamentösen Prophylaxe? Die Indikationen zum Beginn einer medikamentösen Migräneprophylaxe sind in ▶ Tab. 1 zusammengefasst. Die Kriterien gelten auch für die Wiederaufnahme einer medikamentösen Prophylaxe nach dem Absetzen. In der Regel wird man die Behandlung wieder mit der Substanz durchführen, die in der Vergangenheit einen guten Effekt zeigte und vertragen wurde. Grund dafür ist, dass bei den unspezifischen Prophylaxen eine Umstellung der Prophylaxe mit einer niedrigeren Therapieauswahl einhergeht [53]. Die wenigen bisher publizierten Daten zu CGRP/(R)-AK deuten darauf hin, dass die Anwendung auch nach einem Wechsel zu einem anderen CGRP/(R)-AK („Switch“ des Antikörpers) mit hoher Therapietreue fortgesetzt wird [54]. Die aktuelle Richtlinie der Europäischen Headache Foundation empfiehlt, die DMKG-App und/oder Fragebögen wie den (Papier- oder App-basiert, z.B. über die Kopfschmerzambulanz, Universitätschmerzentrum, Medizinische Fakultät der TU Dresden, Universitätsklinikum Dresden Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland Gudrun.Goßrau2@uniklinikum-dresden.de

In jedem Fall ist eine verlässliche Dokumentation der Migräneauslöser, der Kopfschmerztage und des Bedarfs an Akutmedikation erforderlich. Dazu sollten Daten aus einem geeigneten Kopfschmerzkalender (Papier- oder App-basiert, z.B. über die DMKG-App) und/oder Fragebögen wie HIT-6 oder MIDAS genutzt werden.

Was muss bei einer langfristig eingesetzten medikamentösen Migräneprophylaxe beachtet werden? Wenn bei jeder medikamentösen Therapie muss während der Behandlung auf die Entwicklung von Komorbiditäten, die eine Kontraindikation der Medikation bedingen können, sowie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten geachtet werden. Kontrolluntersuchungen von Laborparametern und EKG sind wie in den Fachinformationen empfohlen durchzuführen. Klinische Verlaufs kontrolle sind auch bei guter Verträglichkeit einer Substanz zu empfehlen. Dies gilt insbesondere bei neuen Substanzklassen wie den CGRP/(R)-AK, da hier noch keine umfangreichen Langzeituntersuchungen vorliegen. In den bisherigen Studien mit CGRP/(R)-AKs wurden nur wenige ältere Patienten (≥ 65 Jahre) eingeschlossen, somit ist hier bei einer Langzeitbehandlung besondere Sorgfalt geboten. Die CGRP/(R)-AK sind derzeit bei Kindern nicht zugelassen.

Aufgrund des pathophysiologischen Wir kungsmechanismus der CGRP/(R)-AK sollten Patienten mit erhöhtem zerebrovaskulärem Risiko, entzündlichen Darmerkrankungen, COPD und Wundheilungsstörungen nur unter strenger Nutzen-Risiko-Bewertung auf diese Substanzklasse eingestellt werden. Regelmäßige Verlaufskontrollen der Patienten unter besonderer Beachtung der Begleiterkrankung sind erforderlich. Eine Übersicht der im klinischen Alltag häufig auftretenden Kontraindikationen medikamentöser Migräneprophylaxen zeigt ▶ Tab. 5.

| Korrespondenzadresse |
|-----------------------|
| PD Dr. Gudrun Goßrau |
| Kopfschmerzambulanz, Universitätschmerzentrum, Medizinische Fakultät der TU Dresden, Universitätsklinikum Dresden Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland Gudrun.Goßrau2@uniklinikum-dresden.de |

Statement der MigräneLiga e. V.: Als Vertretung der betroffenen Patientengruppe begrüßt der Vorstand der MigräneLiga e. V. Deutschland die Initiative der Migräne- und Kopfschmerzgesellschaften und schließt sich den Empfehlungen an. Vor dem Hintergrund vieler Gespräche mit Betroffenen befürwortet die Organisation einen weniger restriktiven Zugang insbesondere für jahrelang und schwer Betroffenen. Auch wenn wir es für sinnvoll erachten, die Notwendigkeit einer Therapie in zeitlichen Abständen zu überprüfen, sehen wir den Druck, der durch eine erzwungene Therapiepause auf die Patienten lastet. Die Therapiepause sollte flexibel gehandhabt werden, um Stress und Angst zu vermeiden. Die Aussetzung eines wirksamen Medikaments sollte gut geplant sein und die jeweiligen Lebensumstände und den Leidensdruck der Patienten berücksichtigen sowie möglichst einvernehmlich erfolgen.

Funding: Die Autoren erhielten keine Förderung für das Konsensusstatement.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt: G. Goßrau: Vortragshonoreure, Beratertätigkeit Teva, Lilly, Novartis, Hormosan, Lundbeck, IMPF; Forschungsförderung DFG, Novartis, Kosing-Stiftung, TU Dresden, Ehrenamtliche Vorsitzende DMKG. S. Förderehrer: Vortragshonorare, Beratertätigkeit: Sanofi, TEVA, Novartis, Eli Lilly. Beratertätigkeit: Hormosan, Lundbeck, Vortragshonorare: Allergan/Abbvie, R. Ruscheweyh: Vortragshonorare, Beratertätigkeit, Unterstützung für Kongressreisen: Hormosan, Novartis, Lilly, Lundbeck, Pharm-AgetAllgan, Teva, V. Ruschil: Forschungsförderung von Novartis. T. Sprenger: Vortragshonorare, Beratertätigkeit: Actelion/Janssen Cilag, Biogen Idec, Bristol Myers Squibb, Electrocore, Eli Lilly, Merck, Roche, Sanofi, Novartis, Teva; die Honorare der genannten Aktivitäten erhielt vollumfänglich der Arbeitgeber (DKD Helios Klinik Wiesbaden) von T. Sprenger, D. Lewis: Vortragshonorare, Beratertätigkeit: Allergan Pharma, Hormosan Pharma, Lilly, Lundbeck, Novartis Pharma und TEVA-Ratiopharm. K. Kamm: Vortragshonorare: Novartis, TEVA, Lundbeck. T. Freiling: Forschungsförderung: Electrocore, Novo, Novartis Lilly, G. Nagel: Vortragshonorare: DMKG. U. Meier: Vortragshonorare, Beratertätigkeit: Biogen, BMS, Gaia AG, Janssen, Merck Healthcare Germany, Novartis, Roche. K. Gehring: Vortragshonorare, Beratertätigkeit: Janssen, Novartis, Merck, Roche, Hexal, Vorsitzender BDV. T. Kräay: Vortragshonorare, Beratertätigkeit: Allergan Pharma, Hormosan Pharma, Grünenthal; Forschungsförderung: Innovationsfonds, TEVA, Lilly, V. Malzacher: keine Interessenkonflikte. Ehrenamtlicher Schatzmeister DMKG. L. Meier: Vortragshonorare, Beratertätigkeit: Biogen, BMS, Gaia AG, Janssen, Merck Healthcare Germany, Novartis, Roche. K. Gehring: Vortragshonorare, Beratertätigkeit: Janssen, Novartis, Merck, Roche, Hexal, Vorsitzender BDV. T. Kräay: Vortragshonorare, Beratertätigkeit: Allergan Pharma, Hormosan Pharma, Grünenthal; Forschungsförderung: Innovationsfonds, BMBF, Allergan Pharma, Hormosan Pharma, Grünenthal, Lilly, Novartis, Teva, Ehrenamtlicher 2. Vizepräsident DMKG. T. Dresler: Vortragshonorare, Beratertätigkeit: Novartis, Teva, Novartis, C.J. Schankin: Vortragshonorare, Beratertätigkeit, Übernahme von Reisekosten: Eli Lilly, Novartis, TEVA Pharmaceuticals, Lundbeck, Allergan, Almirall, Amgen, MindMed, Grünenthal; Beratung: Zynnon; Forschungsförderung: DFG, Eye on Vision Foundation, Baasch Medicus Foundation. A.R. Gantenbein: Vortragshonorare, Beratertätigkeit: Allergan/Abbvie, Almirall, BioMed, Curatis, Eli Lilly, Grünenthal, Lundbeck, Neurolit, Novartis+Amgen, Sanofi, Tevapharm-Mepha sowie für Aus- und Weiterbildung von medinform, MedScape, SIM, G. Brössner: Vortragstätigkeit: Lilly, TEVA, Novartis, Grünenthal; Beratungstätigkeit: Teva, Lilly, TEVA, Novartis, Pfizer, Abbvie, Lundbeck; Forschungsförderung: TEVA, K. Zeichenholzer: Vortragshonorare, Beratertätigkeit: Lundbeck, Grünenthal, Novartis Pharma, Eli Lilly, Teva Ratio-pharm, Abbvie, Pfizer, MedAhead, vielgesundheit.at, Stada, MedMedia, Sanofi Genzyme; Übernahme von Reisekosten, Kongressgebühren: MedAhead, Österreichische Gesellschaft für Neurologie, Österreichische Kopfschmerzgesellschaft, Eli Lilly, Sanofi Genzyme, Bristol Myers Squibb/Celgene. H.-C. Diener: Vortragshonorare, Beratertätigkeit: Abbvie, Ipsen Pharma, Lilly, Lundbeck, Novartis, Pfizer, TEVA und Weber & Weber; Forschungsförderung: DFG, BMF, C.G. Gaul: Abbvie-Allergan-Grüntaler Pharma, TEVA-Ratiopharm, Lilly, Novartis Pharma, Hormosan Pharma, Weber & Weber, Lundbeck, Perfofood und Grüntenthal; Forschungsförderung: DFG; Ehrenamtlicher Generalsekretär der DMKG. T. Jürgens: Vortragshonorare, Beratertätigkeit: Abbvie, Allergan, Grüntenthal, Hormosan, Lilly, Lundbeck, Novartis, Sanofi, TEVA; Tantiemen für Buchartikel von Elsevier und Springer; Forschungsförderung: Inno-
Konsensuspapiere

vationsfonds, Europäische Union (EFRE), Novartis; Ehrenamtlicher Präsident der DNMKG; Associate Editor Frontiers in Neurology, Mitglied Editorial Boards Journal of Headache and Pain.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Kropp P, Meyer B, Dresler T, Fritsche G, Gaul C, Meyer B, Dresler T, Fritsche G, Gaul C, Konsensuspapiere

10. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, DeVine EB (2015) Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. Cephalalgia 35(6):478–488. https://doi.org/10.1080/03331024.2015.107871

11. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglente GA et al (2013) Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international migraine study (IBMS-II). Headache 53(4):644–655. https://doi.org/10.1111.head.12055

12. Jackson JL, Cogbill S, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A et al (2015) A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. PLoS ONE 10(7):e130733. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130733

13. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W et al (2019) Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 14(3:e0212785. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212785

14. Linde K, Rossnagel K (2004) Propranolol for migraine prophylaxis: a Cochrane Database Syst Rev 2:C003225. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003225.pub2

15. Diener HC, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B et al (2007) Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (Pitris): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 6(12):1054–1062. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70272-7

16. Sorensen PS, Hansen K, Olesen J (1986) A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. Cephalalgia 6(1):7–14. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1986.001007.x

17. Holmes B, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS (1984) Flunarizine. A review of its pharmacodynamic and pharmaco kinetic properties and therapeutic Drugs 27(16):44. https://doi.org/10.2165/0000288-198407100-00002

18. Nutti A, Lucetti C, Pavese N, Dell’Agnello G, Rossi G, Bonuccelli U (1996) Long-term follow-up after flunarizine or nimodipine discontinuation in migraine patients. Cephalalgia 16(10):337–340. https://doi.org/10.1080/03331024.1996.1605337

19. Martino-Lage JM (1988) Flunarizine (Sibelium) in the prophylaxis of migraine. A long, open, long-term, multicenter trial. Cephalalgia 8(Suppl):8:15–20. https://doi.org/10.1080/03331024.1988.8005804

20. Weber C, Werber-Bingol C, Koch G, Wessely P (1991) Long-term results of migraine prophylaxis with flunarizine and beta-blockers. Cephalalgia 11(6):251–256. https://doi.org/10.1080/03331024.1991.1106251.x

21. Fachinformation Flunarizin. (7. Apr. 2019). https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BezugsZulassungsAM-01-Bewertung/Flunarizin_Fachinformation.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffen:30.03.2022

22. Raffaelli B, Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, Overeem L, Siebert A et al (2022) Resumption of migraine preventive treatment with CGRP-receptor antibodies after a 3-month drug holiday: a real-world experience. J Headache Pain 23(1):40. https://doi.org/10.1186/s10194-022-01417-9

23. Raffaelli B, Mussetto V, Israel H, Neeb L, Reuter U (2019) Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. J Headache Pain 20(1):66. https://doi.org/10.1186/s10194-019-1018-8

24. Stauffer VL, Wang S, Vougaropoulou M, Skjåk- revisli V, Kovács A, Aurora SK (2019) Effect of galcanezumab following treatment cessation in patients with migraine: Results from 2 randomized phase 3 trials. Headache 59(6):834–847. https://doi.org/10.1111/head.13508

25. Gantenbein AR, Agosti R, Gobbi C, Flugel D, Schankin CJ, Vicie C et al (2021) Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment—A real-life cohort study. Cephalalgia 41(11–12):1181–1186. https://doi.org/10.1177/0333102421014616

26. Raffaelli B, Terhart M, Overeem LH, Mecklenburg J, Neeb L, Steinicke M et al (2022) Migraine evolution after the cessation of CGRP-receptor antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. Cephalalgia 42(4–5):326–334. https://doi.org/10.1177/0333102421046617

27. Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, Overeem LH, Siebert A, Steinicke M et al (2021) Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP-receptor antih
Consensus statement of the migraine and headache societies (DMKG, ÖKSG, and SKG) on the duration of pharmacological migraine prophylaxis

Migraine is the most common neurological disorder and can be associated with a high degree of disability. In addition to non-pharmacological approaches to reduce migraine frequency, pharmacological migraine preventatives are available. Evidence-based guidelines from the German Migraine and Headache Society (DMKG), and German Society for Neurology (DGN), Austrian Headache Society (ÖKSG), and Swiss Headache Society (SKG) are available for indication and application. For therapy-relevant questions such as the duration of a pharmacological migraine prevention, no conclusions can be drawn from currently available study data. The aim of this review is to present a therapy consensus statement that reflects the current data situation and, where data are lacking, expert opinions. The resulting current recommendations on the duration of therapy for pharmacological migraine prophylaxis are shown here.

Keywords
Migraine therapy · Migraine · Therapy guideline · Migraine disorder · Migraine headache