

# Migräne und vaskuläres Risiko

Patienten nicht verunsichern, aber Risikofaktoren beachten

**Migräne wird zumeist als episodische Erkrankung ohne schwerwiegende Langzeitfolgen verstanden. Ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen unterstreicht die vaskuläre Komponente in der Pathophysiologie, ist angesichts der hohen Migräneprävalenz von potenziell gesundheitspolitischer Relevanz und hat Folgen für das präventivmedizinische Vorgehen in der Grundversorgung und beim Facharzt.**

## FRANZ RIEDERER UND PETER S. SÁNDOR

Die Migräne ist eine häufige Erkrankung und betrifft etwa 10 bis 20 Prozent der Allgemeinbevölkerung. Etwa ein Viertel der Betroffenen leidet unter Migräne mit Aura, bei der es vor den Kopfschmerzen zu neurologischen Ausfällen, meist im visuellen Bereich, kommt. Diese sind jedoch nach spätestens 60 Minuten voll reversibel und gehen nach klassischer Betrachtungsweise mit keiner bleibenden Schädigung einher. Ein ischämischer Hirninfarkt während einer Migräneaura – ein sogenannter «migränöser Infarkt» – gilt als Ausnahmeerscheinung. In letzter Zeit mehren sich die Hinweise, dass Migräne mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sein könnte. Befunde aus der Magnetresonanztomografie (MRI) deuten auf eine mögliche zerebrale Schädigung bei Migräne hin. Diese Aspekte sollen im Folgenden näher beleuchtet werden.

### Migräne und ischämischer Schlaganfall

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse (1) wurde bei Migränepatienten ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall gefunden. Dieses war bei Frauen im Vergleich zur Normalbevölkerung doppelt so hoch, bei Männern jedoch nicht signifikant erhöht. Das Risiko war bei Migränepatienten unter 45 Jahren besonders ausgeprägt (relatives Risiko 2,65),

insbesondere bei Frauen (relatives Risiko 3,65) sowie bei Rauchern (relatives Risiko 9,03) und bei Migränepatientinnen unter oraler Kontrazeption (relatives Risiko 7,02).

Wenn Migräne mit und ohne Aura separat untersucht wurden, fand sich bei Migräne mit Aura im Vergleich zur Normalbevölkerung ein etwa doppelt so hohes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko bei Migräne ohne Aura war nicht erhöht. Die Absolutzahlen für solche Ereignisse sind aber gering: Laut einer Studie (2) hätten pro Jahr von 10 000 Frauen mit Migräne mit Aura 13 einen Schlaganfall, von 10 000 Frauen mit Migräne ohne Aura würden 9 und von 10 000 Frauen ohne Migräne würden 11 einen Schlaganfall erleiden.

### Migräne und Myokardischämie

In den meisten Studien, die in der oben genannten Metaanalyse berücksichtigt wurden, war das Risiko für einen Myokardinfarkt bei Migränepatienten nicht erhöht, wobei hier allerdings Migräne mit und ohne Aura gemeinsam analysiert wurden. In einer Studie, in die nur Frauen eingeschlossen wurden (2), fand sich bei Migräne mit Aura ein doppelt so hohes Risiko für Myokardinfarkt und Angina pectoris, bei Migräne ohne Aura bestand, wie auch beim Schlaganfall, kein erhöhtes Risiko. Die Inzidenz der Myokardinfarkte lag bei 9 pro 10 000 pro Jahr bei den Kontrollen und bei 17 pro 10 000 pro Jahr bei Patientinnen mit Migräne mit Aura, war also fast verdoppelt. Es wurde eine Assoziation des Myokardinfarkttrisikos mit einer niedrigen Attackenfrequenz (niedriger als einmal pro Monat) beschrieben. Ein Zusammenhang mit Rauchen, hormonellen Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie oder Bluthochdruck wurde in dieser Studie nicht gefunden. Bei Frauen mit Migräne mit Aura ist das Risiko eines kardiovaskulären Tods laut dieser Studie etwa doppelt so hoch.

Es soll jedoch betont werden, dass der wichtigste Risikofaktor für einen Myokardinfarkt das Zigarettenrauchen ist, das das Risiko etwa um das Dreifache erhöht (3).

### Das Migränegehirn im MRI

Es gibt Hinweise, dass Migräne mit klinisch stummen Läsionen im Gehirn assoziiert sein könnte, welche mit einem erhöhten vaskulären Risiko in Zusammenhang gebracht werden. In einer Metaanalyse wurde bei Migränepatienten ein erhöhtes Risiko für klinisch stumme Veränderungen der weissen Substanz (white matter abnormalities) beschrieben, unabhängig

von anderen vaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und so weiter (4). In der CAMERA-Studie (Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis), auf die im Folgenden noch eingegangen werden soll, wurde diese Assoziation zwischen Veränderungen der weissen Substanz und Migräne nur bei Frauen gefunden.

Zwei Kohortenstudien untersuchten die Häufigkeit infarktartiger Läsionen im MRI bei Migränepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Zusammenfassend fanden sich bei Patienten mit Migräne mit Aura häufiger klinisch stumme, ischämische Läsionen im Zerebellum als bei gesunden Kontrollen. In der CAMERA-Studie (5) wurden MRI von 140 Kontrollen, 134 Patienten mit Migräne ohne Aura und 161 Patienten mit Migräne mit Aura miteinander verglichen. Die häufigsten Läsionen waren zerebelläre Grenzzoneninfarkte, die bei Migräne mit Aura (7,5%) und ohne Aura (2,2%) häufiger waren als bei den Kontrollen (0,7%). Die zweite Kohorte (6) ist ein Teil der Reykjavik-Studie, einer prospektiven Kohortenstudie zur Erforschung vaskulärer Risiken in Island. Ein zerebrales MRI wurde bei 4689 Personen durchgeführt. Bei Frauen, die im mittleren Lebensalter unter Migräne mit Aura gelitten hatten, fanden sich im Alter häufiger infarktähnliche zerebelläre Läsionen.

Die klinische Bedeutung dieser Läsionen muss noch offenbleiben. In Einzelfällen wurden auch reversible klinisch stumme Läsionen im MRI bei Migränepatienten beobachtet. Es muss kritisch angemerkt werden, dass in der CAMERA-Studie insgesamt nur 13 Patienten mit Migräne mit Aura Läsionen zeigten, im Vergleich zu 4 Kontrollpersonen.

Mögliche Auswirkungen auf kognitive und zerebelläre Funktionen werden derzeit in der CAMERA-II-Studie untersucht. Bisherige neuropsychologische Studien geben keine eindeutigen Hinweise auf Defizite bei Migränepatienten.

### Mögliche Ursachen

Eine Reihe kardialer Abnormitäten wie Shunts, Atriumseptumaneurysma oder Mitralklappenprolaps wurden mit Migräne in Zusammenhang gebracht. Kardiale Shunts, insbesondere bei einem persistierenden Foramen ovale (PFO), wurden bei Migräne mit Aura häufiger gefunden als bei gesunden Kontrollen. Kardiale Embolien werden in diesem Kontext als mögliche Migränetrigger diskutiert. Tierexperimentell konnte eine «cortical spreading depression», welche nach gängigem Verständnis der Migräneaura zugrunde liegt, durch Emboli ausgelöst werden. Wiederholte Embolien, die Migräneattacken triggern, wären eine plausible Erklärung für stumme zerebrale Läsionen im MRI und klinisch manifeste Hirninfarkte. Retrospektive Studien, die nach Verschluss eines PFO nach zerebraler Ischämie eine signifikante Verbesserung oder gar ein Verschwinden einer komorbiden Migräne beschrieben, weckten gewisse Hoffnungen. Der günstige Effekt eines PFO-Verschlusses auf die Migräne konnte aber in einer doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Studie nicht bestätigt werden (7). Weitere Studien sind noch im Gange.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für das erhöhte vaskuläre Risiko bei Migräne mit Aura wäre das Vorliegen einer generali-



Migräne, aus dem «Album comique de pathologie pittoresque», Paris 1823. Der Volksglaube hielt früher die Migräne für eine «weibliche» Krankheit, und sie wurde als solche oft verlacht und karikiert (aus: «Illustrierte Geschichte der Medizin»).

sierten Vaskulopathie. Bei Patienten mit Raynaud-Syndrom wurde eine erhöhte Prävalenz von Migräne und Brustschmerzen gefunden. Möglicherweise könnte bei Migräne eine Abnormität der Endothelfunktion vorliegen. Kürzlich wurde gezeigt, dass bei Migräne mit Aura Endothelvorläuferzellen, die eine Reparaturfunktion haben, im peripheren Blut weniger als bei Kontrollen mit Spannungskopfschmerzen vorkamen und in ihrer Migrationsfunktion eingeschränkt waren (8).

Schliesslich soll noch eine mögliche Rolle der Triptane, welche als Standardtherapie bei Migräneattacken eingesetzt werden, diskutiert werden. Diese Substanzklasse hat vasokonstriktive Eigenschaften. Triptane gelten bei Migräne als sichere Therapie, sofern Kontraindikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen beachtet werden. Vaskuläre Ereignisse nach Triptaneinnahme sind sehr selten und traten bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren auf (9). In Einzelfällen wurden aber im Zusammenhang mit einer Triptaneinnahme auch vaskuläre Ereignisse bei Patienten ohne Hinweise auf Gefässerkrankung beschrieben (10). Der nach einer Triptaneinnahme berichtete Brustschmerz ist nach derzeitigem Verständnis nicht auf eine Myokardischämie zurückzuführen (9).

In der oben genannten Metaanalyse wurde die Einnahme von Akutmedikamenten nicht berücksichtigt; es ist unwahrscheinlich, dass ein erhöhtes vaskuläres Risiko bei Migräne mit Aura, nicht aber bei Migräne ohne Aura auf Unterschiede in der Akutmedikation zurückzuführen ist. Zu bedenken ist ausserdem, dass auch Analgetika mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Zusammenhang gebracht wurden.

**Konklusion und Fazit für die Praxis**

Bei Migräne mit Aura besteht ein etwa doppelt so hohes Risiko für vaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Das Risiko bei Frauen ist höher als bei Männern. Ausserdem ist das Risiko bei Patienten unter 45 Jahren, bei Rauchern und bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, erhöht. Es empfiehlt sich, die modifizierbaren vaskulären Risikofaktoren zu beeinflussen – insbesondere Patienten mit Migräne mit Aura vom Rauchen abzuraten. Der Einsatz östrogenhaltiger Kontrazeptiva bei Frauen mit Migräne mit Aura muss in jedem Einzelfall kritisch überdacht werden. Ausdauerstport, der auch prophylaktisch gegen Migräne wirken kann, ist empfehlenswert. Der Einsatz von Triptanen sollte auf Patienten ohne Hinweise auf Gefässerkrankungen und ohne mehr als einen vaskulären Risikofaktor beschränkt bleiben. In Anbetracht des doch geringen absoluten Risikos für vaskuläre Ereignisse bei jüngeren Menschen sollten Patienten nicht verunsichert werden. Aufgrund der hohen Prävalenz der Migräne in der Allgemeinbevölkerung ist jedoch von einer gesundheitspolitischen Relevanz auszugehen. ■

*Dr. med. Franz Riederer, MD  
Neurologe & Research Fellow*

*UniversitätsSpital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich*

*PD Dr. med. Peter S. Sándor  
Oberarzt, Neurologische Klinik  
UniversitätsSpital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich*

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b3914.
2. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296: 283-291.
3. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006; 368: 647-658.
4. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1366-1368.
5. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005; 128: 2068-2077.
6. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 2009; 301: 2563-2570.
7. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117: 1397-1404.
8. Lee ST, Chu K, Jung KH, et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology* 2008; 70:1510-1517.
9. Dodick DW, Martin VT, Smith T, Silberstein S. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache* 2004; 44 Suppl 1: 20-30.
10. Chalaupka FD. Acute myocardial infarction with sumatriptan: a case report and review of the literature. *Headache* 2009; 49: 762-764.

STUDIE REFERIERT

# Azetylsalizylsäure plus Metoclopramid bei Migräne

Neuer Cochrane-Report bestätigt Wirksamkeit

Viele Migränepatienten verwenden frei verkäufliche Medikamente wie Azetylsalizylsäure (ASS). Ein kürzlich publizierter Cochrane-Report bestätigt, dass eine hohe Dosis ASS mit oder ohne zusätzliches Antiemetikum (abzüglich der Plazeborate) bei jedem dritten Patienten die Beschwerden nachweisbar innert zwei Stunden lindert.

**COCHRANE DATABASE**

Die Metaanalyse der britischen Cochrane-Autoren stützt sich auf 13 Studien mit insgesamt 4222 Migränepatienten

beziehungsweise 5261 mittlere bis schwere Migräneattacken. In den Studien wurde ASS mit oder ohne Metoclopramid mit Plazebo oder Sumatriptan verglichen.

**Endpunkt 1: Schmerzfrei nach zwei Stunden**

Für den von der International Headache Society (IHS) empfohlenen Endpunkt «schmerzfrei nach 2 Stunden» ergaben sich folgende Resultate:

In 7 Studien mit 1000 mg ASS waren im Durchschnitt 24 Prozent der Patienten nach zwei Stunden schmerzfrei (14-29%), mit Plazebo waren es 11 Prozent (5-17%). Statistisch betrachtet muss 1 von 8 Patienten mit einer mittleren bis schweren Migräneattacke mit ASS behandelt werden, damit er von ASS profitiert (NNT). In den beiden Studien mit 900 mg ASS plus 10 mg Metoclopramid waren 18 Prozent der Patienten nach zwei Stunden schmerzfrei (14-21%), mit Plazebo waren es 7 Prozent (5-8%). Dies ergibt eine NNT von 8,8. Trotz leicht abweichender Prozentzahlen war jedoch kein tatsächlicher, statistisch signifikanter Unterschied zwischen ASS alleine und ASS plus Metoclopramid zu verzeichnen.

Sumatriptan war in der 100-mg-Dosis besser als ASS plus Metoclopramid. In den beiden hierfür verfügbaren Studien waren 28 Prozent der Patienten schmerzfrei nach zwei Stunden. Die NNT betrug 9,8, das bedeutet in anderen Worten: Jeder 10. Patient, der 100 mg Sumatriptan erhielt, wäre nicht schmerzfrei geworden, wenn er stattdessen ASS plus Metoclopramid erhalten hätte. In der 50-mg-Dosierung erwies sich Sumatriptan nicht als überlegen, weder gegenüber ASS alleine noch gegenüber der Kombination mit Metoclopramid.

### Endpunkt 2: Schmerzlinderung nach zwei Stunden

Die Resultate bezüglich des Endpunkts Schmerzlinderung entsprachen nicht ganz denjenigen bei der Schmerzfreiheit, ein Phänomen, das nicht zuletzt auf die schlechtere Messbarkeit einer Lindering zurückzuführen sein dürfte.

In 6 entsprechenden Studien mit ASS alleine (900 oder 1000 mg) war eine deutliche Schmerzlinderung bei 52 Prozent der Patienten zu verzeichnen (48–55%), die Placeborate betrug hier 32 Prozent (19–37%). Die NNT betrug 4,9.

In drei Studien mit ASS plus Metoclopramid (900 mg plus 10 mg) verspürten 57 Prozent der Patienten eine deutliche Schmerzlinderung, die Placeborate betrug 26 Prozent, was eine NNT von 3,3 ergibt. Im Vergleich der ASS-Monotherapie- und der ASS-Metoclopramid-Kombinationsstudien zeigte sich, dass die Kombination erfolgreicher bezüglich der Schmerzlinderung war, obgleich im härteren Endpunkt «Schmerzfreiheit» kein Unterschied nachgewiesen werden konnte.

## LINKS

Aktuelle Therapieempfehlungen der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft:  
[www.headache.ch](http://www.headache.ch)

Im Vergleich mit ASS alleine oder mit ASS plus Metoclopramid erwies sich Sumatriptan weder in der 50- noch in der 100-mg-Dosis besser bezüglich der Schmerzlinderung, obgleich die 100-mg-Dosis im härteren Endpunkt «Schmerzfreiheit» besser abgeschnitten hatte.

### Einfluss auf Begleitsymptome

Migräneattacken gehen in der Regel mit Übelkeit sowie hoher Licht- und Lärmempfindlichkeit einher. Die Autoren weisen darauf hin, dass es eigentlich zu wenige Fälle von dokumentierter Übelkeit mit Erbrechen gab, um eine verlässliche Analyse durchzuführen, und auch die Datenlage zur Licht- und Lärmempfindlichkeit eher dünn sei. Alles in allem erwiesen sich sowohl ASS als auch ASS plus Metoclopramid oder Sumatriptan in Bezug auf die Begleitsymptome besser als Placebo. Wie zu erwarten, kam es mit ASS plus Metoclopramid seltener zum Erbrechen als mit ASS alleine.

### Nebenwirkungen

Die Therapien wurden in den 13 Studien im Allgemeinen als gut verträglich bezeichnet. Nebenwirkungen waren in der Regel von geringem oder mittlerem Ausmass und gingen von selbst zurück.

In insgesamt 7 der Studien mit 1892 Patienten berichteten 14 Prozent der Patienten mit ASS mit oder ohne Metoclopramid sowie 11 Prozent der entsprechenden Placebopatienten von Nebenwirkungen, was einem relativen Risiko von 1,3 (1,02–1,6) und einer «number needed to harm» von 34 entspricht (NNH: 18–340).

Sumatriptan in der 100-mg-Dosis schnitt im Vergleich mit ASS mit oder ohne Metoclopramid etwas schlechter ab. Hier lag die NNH bei 8, das heisst, 1 von 8 Patienten mit 100 mg Sumatriptan berichtete zusätzlich über Nebenwirkungen.

### Empfehlungen der SKG

Die Schweizerische Kopfwehgesellschaft empfiehlt die Behandlung mit ASS mit oder ohne Metoclopramid gleichberechtigt neben anderen Schmerzmitteln für «Migräneattacken von geringer Intensität und ohne Behinderung im Alltag». Prinzipiell seien alle NSAR und andere Analgetika möglich, wobei sogenannten «Rapid»-Formen, beziehungsweise Brausetabletten oder Granulaten, der Vorzug zu geben sei. ■

*Renate Bonifer*

Interessenlage: Die Metaanalyse wurde finanziert von Schmerzforschungsfonds, dem National Health Service UK (NHS) und dem National Institute for Health Research (NIHR); einige Autoren deklarieren Honorare als Berater für verschiedene pharmazeutische Firmen.

Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ: Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4. Art. No.: CD008041. DOI: 10.1002/14651858.CD008041.pub2