

Die Migräne kann – so wie alle primären Kopfschmerzerkrankungen – nur durch eine ausführliche Anamnese diagnostiziert werden. Auch wenn es mit Ditanen und Gepanten Weiterentwicklungen gibt, bleibt die Akut-Therapie mit Analgetika beziehungsweise NSAR sowie Triptanen weiterhin Goldstandard. Als erfolgreiche Prophylaxe gilt die mittlere Reduktion der Migräneattacken oder Migränetage um mindestens 50 Prozent vom Ausgangswert.

Gregor Brössner et al.*

Epidemiologie

Weltweit leiden etwa 13 Prozent der Bevölkerung an Migräne. In Österreich sind dies deutlich mehr als eine Million Betroffene. Meist beginnt die Migräneerkrankung bei Jugendlichen in der Pubertät; bei Mädchen besteht ein großer Zusammenhang mit der Menarche. Grundsätzlich betrifft die Migräne jedoch Männer und Frauen; der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wobei zu diesem Zeitpunkt Frauen mehr als dreimal so häufig betroffen sind wie Männer. Meist bleibt die Migräne – wenn auch in unterschiedlicher Frequenz – über viele Jahre/Jahrzehnte bestehen und es kommt erst im höheren Alter zur Reduktion der Häufigkeit.

Pathophysiologie

Alle Kopfschmerzerkrankungen werden seit 1988 anhand der Internationalen Klassifikation für Kopfschmerzerkrankungen (ICHD) eingeteilt und diagnostiziert. Wie bei allen primären Kopfschmerzerkrankungen, zu denen auch die Migräne zählt, stellt der Schmerz die Erkrankung selbst dar. Bislang konnte trotz intensiver Forschung kein Biomarker gefunden werden, der die Diagnose von primären Kopfschmerzerkrankungen anzeigt. Dies unterscheidet die Migräne substantiell von anderen neurologischen Erkrankungen wie zum Beispiel Multiple Sklerose oder Parkinson. Das heißt: Alle primären Kopfschmerzerkrankungen können nur durch eine ausführliche Anamnese diagnostiziert werden. Aktuelle Zwilling- und Familienstudien belegen die Bedeutung von genetischen Faktoren für die Migräne, vor allem die Migräne mit Aura. Für eine besonders seltene Unterform, nämlich die familiäre hemiplegische Migräne (FHM), konnten mittlerweile drei monogenetische ursächliche Gene identifiziert werden.

Unterschiedliche Forschungsgruppen konnten nachdrücklich zeigen, dass die Migräne eine Erkrankung mit eindeutiger neurobiologischer Grundlage ist. In der Pathophysiologie der Migrä-

neattacke spielt vor allem das sogenannte „trigemino-vaskuläre System“ eine entscheidende Rolle. Hier kommt es zur Funktionsstörung zwischen Hirnstamm (trigeminalen Kerngebiete), Thalamus und auch kortikalen schmerzverarbeitenden Strukturen. Während einer Kopfschmerzattacke werden im Rahmen dieser Aktivität auch unterschiedliche neuroinflammatorische Substanzen freigesetzt, allen voran das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), das vor allem durch die Entwicklung der neuen monoklonalen Antikörper zur prophylaktischen Migränebehandlung sehr große Bedeutung gewonnen hat. Diese neuesten Forschungsergebnisse rund um die Pathophysiologie der Migräne können somit endgültig mit dem Vorurteil „Migräne ist nur psychogen“ aufräumen.

Klinik

Laut internationaler Klassifikation für Kopfschmerzerkrankungen gehört die Migräne zu den primären Kopfschmerzerkrankungen. Insgesamt werden zwei Haupttypen unterschieden, nämlich die Migräne mit beziehungsweise ohne Aura. Anhand der Häufigkeit der Kopfschmerzattacken pro Monat wird zwischen episodischer (unter 15 Kopfschmerztagen/Monat) und chronischer Migräne (mehr als 15 Kopfschmerztagen/Monat, wovon mindestens acht Tage/Monat die Merkmale eines Migränekopfschmerzes aufweisen müssen) unterschieden.

Migräne ohne Aura

Grundsätzlich handelt es sich bei der Migräne ohne Aura um eine wiederkehrende Kopfschmerzerkrankung mit heftigen Schmerzattacken, die unbehandelt vier bis 72 Stunden andauern mit der Ausnahme bei Kindern und Jugendlichen: Bei ihnen kann die Attacke schon nach zwei Stunden ohne Therapie enden. Vorherrschend sind meist einseitig lokalisierte Kopfschmerzen von pulsierendem Charakter und eine mittelstarke bis starke Schmerzintensität. Die Schmerzen werden meistens von Übelkeit und/oder Erbrechen beziehungsweise auch Licht- »



Migräne

**Tab. 1: Migräne-Attacken:
Therapie mit Analgetika/NSAR***

Wirkstoff	Darreichungsform	Einzeldosis
Acetylsalicylsäure (ASS)	oral	1.000mg
Ibuprofen	oral	400mg/600mg
Metamizol (bei KI gegen NSAR)	oral oder i.v.	1.000mg
Diclofenac – Kalium	oral	50mg/100mg
Paracetamol (schlechte Studienlage)	oral oder i.v.	1.000mg
Lysin-Acetylsalicylat (ASS) (im Notfall)	intravenös	1.000mg
Kombinationsanalgetika: 2 Tabletten ASS 250mg/265mg + Paracetamol 200mg/265mg + Koffein 50mg/65mg		
* laut Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie		

- » und Lärmempfindlichkeit sowie Rückzugsbedürfnis begleitet. Charakteristischerweise nehmen die Schmerzen unter körperlicher Belastung (zum Beispiel Treppensteigen) zu.

Migräne mit Aura

Typisch für die Aura-Symptomatik ist eine neurologische Ausfallssymptomatik, die meist vor den Kopfschmerzen beginnt. Per definitionem breitet sich die Aura graduell, das heißt in zeitlicher Abfolge, aus und dauert in der Regel zwischen fünf und 60 Minuten. Alle Symptome müssen vollständig reversibel sein und können unterschiedliche Qualitäten betreffen. Meistens liegt eine visuelle Aura vor (Lichtblitze, Skotome oder Fortifikationsspektren – „Zick-Zack“ Linien), die für die Patienten unangenehm, jedoch nicht gefährlich sind. Manchmal können Auren auch ohne Kopfschmerzen auftreten; man spricht dann von einer isolierten Aura-Symptomatik.

30 Prozent der Patienten berichten in den Tagen vor dem Kopfschmerz von Vorboten, sogenannten „Prodromi“. Zu den typischen Prodromalsymptomen gehören unter anderem Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Heißhunger und Nackensteifigkeit. Vor allem das „food craving“ vor den Attacken hat fälschlicherweise vielen Lebensmitteln das Vorurteil erbracht, sie würden ursächlich für die Migräneattacke verantwortlich sein.

Nicht-medikamentöse Therapieverfahren

Nicht-medikamentöse Therapieverfahren stellen die Basis jeder prophylaktischen Migräne-Behandlung dar und sollten bei allen Betroffenen – adaptiert an die persönlichen Lebensumstände – angewendet werden. Dabei sollte grundsätzlich Stressreduktion das Ziel sein. Therapieverfahren mit solider wissenschaftlicher

Evidenz sind: progressive Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR), Biofeedback-Training, kognitive Verhaltenstherapie und regelmäßiger Ausdauersport (Faustregel: dreimal 30 Minuten/Woche). In einer aktuellen Studie wurde eine Überlegenheit von „high intensity“ Intervalltraining (viermal vier Minuten, zweimal/Woche) in der Vorbeugung von episodischer Migräne gefunden. Die Wirksamkeit von Akupunktur wurde in einer Cochrane-Analyse bestätigt; jedoch ist die Überlegenheit von klassischer TCM-Akupunktur gegenüber einer Scheinakupunktur nur minimal. Verfahren ohne Wirksamkeitsnachweis und daher nicht zu empfehlen sind: Piercings, alimentäre Diäten, Entfernung von Amalgamfüllungen und Corrugator-Chirurgie. Individuelle positive Erfahrungsberichte von Patienten auf Verfahren ohne Evidenz sind sicherlich auch im Licht eines bis zu 40-prozentigen Placebo-Effektes zu interpretieren.

Medikamentöse Therapie

Attackentherapie

Ein suffizientes Attackenmedikament stellt den Grundpfeiler jeder Migränetherapie dar. Die Erfolgsrate der Behandlung einer Migräneattacke hängt vor allem von einer möglichst frühzeitigen medikamentösen Behandlung in ausreichender Dosierung ab. Ziel ist Schmerzfremheit (oder deutliche Schmerzreduktion) innerhalb der ersten zwei Stunden nach der Einnahme. In den letzten Jahren wurde intensiv an neuen Akuttherapien geforscht; die Ditane (selektive Agonisten am Serotonin 5-HT_{1F}-Rezeptor) wurden als Nachfolger der Triptane vorgestellt und auch die Gepante (CGRP-Antagonisten) wurden weiterentwickelt. Trotz dieser Neuerungen bleibt der Goldstandard in der Migränebehandlung weiterhin eine Akut-Therapie mit Analgetika beziehungsweise nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) sowie Triptanen.

Zu den Mitteln der ersten Wahl in der Attackenkupierung zählen laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Analgetika und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR). Die beste Evidenz gibt es für Ibuprofen und Acetylsalicylsäure. Bei Kontraindikationen gegenüber NSAR stellen Paracetamol oder Metamizol eine sinnvolle Alternative dar.

Triptane sind vor allem bei Patienten mit mittelschweren und schweren Migräneattacken oder auch falls mit NSAR keine adäquate Schmerzlinderung zu erreichen ist Therapie der Wahl. Sie zählen zu den Serotonin-Rezeptor-Agonisten und verhindern die Schmerzweiterleitung sowie die Ausschüttung von inflammatorischen Neuropeptiden.

Triptane sind in unterschiedlichen Formulierungen (Tabletten, Schmelztabletten, Nasenspray und subkutane Spritze) erhältlich, sehr wirksam und prinzipiell nebenwirkungsarm. Trotzdem ist die Verschreibung in Österreich sehr zurückhaltend. Dennoch besteht bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Vorerkrankungen wie St.p. Insult, TIA, pAVK oder schwerer KHK aufgrund der Möglichkeit einer vasokonstriktorischen Wirkung

eine Kontraindikation. Triptane sollten bei einer Migräneattacke so früh wie möglich eingenommen werden.

Aufgrund der Applikationsform ergibt sich ein Unterschied im Wirkungseintritt beziehungsweise in der Wirkdauer. Die nasal und subkutan erhältlichen Triptane zeichnen sich durch den schnellsten Wirkeintritt aus und eignen sich mit den Schmelztabletten am besten für Patienten, die während einer Attacke unter starken vegetativen Begleitsymptomen wie Übelkeit und Erbrechen leiden. Diese Patienten können zusätzlich noch von Antiemetika wie Metoclopramid (10mg p.o./ggf. supp. oder i.v. im Notfall), Domperidon (10 mg p.o.) oder Ondansetron (4mg p.o.) profitieren. Für Patienten mit sehr langen Migräneattacken, wie etwa bei einer menstruellen Migräne, bietet sich aufgrund der langen Halbwertszeit Frovatriptan an.

Trotz initial sehr gutem Ansprechen kann es vor allem bei oraler Einnahme bei etwa 15 bis 40 Prozent der Patienten zu einem Wiederkehren des Kopfschmerzes („Recurrence of Headache“) kommen. Dann kann frühestens nach zwei Stunden neuerlich ein Triptan eingenommen werden. Um die Wirksamkeit der Therapie zu steigern und um ein Wiederauftreten des Kopfschmerzes zu verhindern, kann ein Triptan mit einem NSAR (zum Beispiel Naproxen, Ibuprofen) kombiniert werden. Sollte ein Triptan bei drei aufeinander folgenden Migräne-Attacken nicht wirksam sein, kann ein alternatives Triptan versucht werden.

Ergotamine spielen heutzutage keine oder nur noch eine sehr untergeordnete Rolle und sollten aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsspektrums keinen Platz in der klinischen Routine haben.

Kinder und Schwangere

Kopfschmerzen sind im Kindes- und Jugendalter eine häufige neurologische Erkrankung. Eine adäquate Attackentherapie ist daher umso wichtiger; sie muss jedoch nicht immer primär medikamentös erfolgen. Bei leichten oder seltenen Attacken empfehlen sich Reiz-abschirmende Maßnahmen wie Ruhe beziehungsweise Hinlegen in einem abgedunkelten Raum, Lärm-

reduktion und kühlende Umschläge auf der Stirn. Für die medikamentöse Therapie sind Ibuprofen (Dosierung: 10mg/kg KG) oder Acetylsalicylsäure 500mg (Cave: Reye-Syndrom) Mittel der ersten Wahl, Paracetamol (Dosierung: 15mg/kg KG) Mittel der zweiten Wahl. Bei Therapie-refraktären Migräneattacken kann bei Jugendlichen ab dem zwölften Lebensjahr Sumatriptan oder Zolmitriptan verabreicht werden.

In der Schwangerschaft sind Triptane prinzipiell nicht zugelassen, obwohl in den Studien kein negativer Effekt beobachtet werden konnte. Im ersten und zweiten Trimenon wird als Attackenmedikation Ibuprofen oder ASS empfohlen. Diese sollten im dritten Trimenon jedoch keine Verwendung finden. Anstatt dessen kann eine Schmerztherapie mit Paracetamol erfolgen.

Therapie-Neuheiten: Ditane und Gepante

Ditane

Mit der Entwicklung der Ditane steht eine neue Substanzklasse für die Attackenbehandlung der Migräne zur Verfügung. Lasmiditan, das erste Medikament aus dieser Gruppe, könnte eine mögliche Alternative für Patienten darstellen, bei denen der Gebrauch von Triptanen aufgrund kardiovaskulärer Vorerkrankungen kontraindiziert ist. Lasmiditan setzt therapeutisch wie die Triptane am Serotoninrezeptor an, jedoch nicht wie diese an den Subtypen 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D}, sondern selektiv am 5-HT_{1F}-Serotoninrezeptor. Aufgrund des unterschiedlichen Angriffspunktes werden den Ditane auch keine vasokonstriktischen Eigenschaften zugeschrieben. Im Gegensatz zu Triptanen passieren Ditane aber die Blut-Hirn-Schranke und können somit ZNS-Nebenwirkungen hervorrufen. Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen zählen Schwindel (18,6 Prozent), Schläfrigkeit (8,5 Prozent) und Parästhesien (6,8 Prozent). In Phase III-Studien konnte eine Überlegenheit gegenüber Placebo bei der Behandlung der Migräneattacken gezeigt werden; Vergleichsstudien zu anderen Attackenmedikamenten liegen noch nicht vor. Unter dem Namen „Reyvow“ wurde das Medikament bereits 2019 von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zugelassen; die Zulassung bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurde ebenfalls beantragt. »

Tab. 2: In Österreich verfügbare Triptane: Übersicht

Wirkstoff	Handelsname	Darreichungsform	Dosis	Halbwertszeit	Box
Eletriptan	Relpax®/Eletop®	oral	20mg/40mg	4–5h	grün
Frovatriptan	Frovalan®/Eumitan®	oral	2,5mg	26h	grün
Sumatriptan	Sumatriptan®	oral	50mg/100mg	2h	grün
	Imigran®	subcutan	6mg/0,5ml	2h	gelb
Zolmitriptan	Zomig Filmtabletten®	oral	2,5mg/5mg	2,5–3h	grün
	Zomig Schmelztabletten®	oral	2,5 mg/5mg	2,5–3h	grün
	Zomig Nasenspray®	nasal	5mg	2,5–3h	grün

In Österreich in keiner Box verfügbar: Naratriptan, Rizatriptan und Almotriptan

» Gepante

Das Neuropeptid CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) ist seit Beginn der 1990er in den Fokus der Migräne-Forschung gerückt. Erstmals wurde 2004 eine Studie über einen CGRP-Rezeptor-Antagonisten, ein Gepant (Olcegepant), als Akutmedikation veröffentlicht; später folgte die Entwicklung des Small Molecules Telcagepant. Die Entwicklung weiterer Gepante wurde jedoch aufgrund von Leber-Toxizität eingestellt. Nun steht die zweite Generation bereit: Zwei Präparate (Rimegepant und Ubrogepant) haben bereits in den USA die FDA-Zulassung erhalten; zwei weitere (Atogepant und Vazegepant) werden noch geprüft. In Europa sind Gepante derzeit noch nicht verfügbar. Ob das Problem der hepatischen Nebenwirkungen bei den neueren Gepanten behoben werden konnte, werden erst die Verlaufsdaten zeigen. Gepante werden ebenso wie die Ditane oral eingenommen und bewirken keine Vasokonstriktion. Daher könnten sie ebenfalls für eine Patientenpopulation mit vaskulären oder kardialen Erkrankungen dienen. Laut Studien führt ein täglicher Gebrauch nicht zu einem Medication-Overuse-Headache, weshalb derzeit auch eine Verwendung als Prophylaxe untersucht wird. Als häufigste Nebenwirkungen wurden in den Studien Schwindel und Übelkeit angegeben. Ob man Gepante mit monoklonalen Antikörpern kombinieren kann, darüber gibt es derzeit noch zu wenig Daten, um eine genaue Aussage treffen zu können. Bisherige Analysen scheinen keinen negativen Effekt zu erkennen.

Medikamentenübergebrauch

Eine häufige beziehungsweise tägliche Einnahme von Akutmedikation kann die Kopfschmerzfrequenz erhöhen und zu einem Übergang von einer episodischen in eine chronische Migräne mit einem Medication-Overuse-Headache (MOH) führen. Laut ICHD-3-Diagnosekriterien liegt ein Übergebrauch vor, wenn je nach verwendetem Medikament eine Einnahme an mindestens zehn Tagen/Monat (Triptane, Opiate, Ergotamine, Kombinationsanalgetika) oder 15 Tagen/Monat (Nicht-Opioid-Analgetika, NSAR, Paracetamol) in den letzten drei Monaten vorliegt. Ein Medication-Overuse-Headache liegt vor, wenn Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen/Monat für mindestens drei Monate und ein Medikamentenübergebrauch bestehen. Etwa ein bis drei Prozent der Allgemeinbevölkerung haben einen MOH. Bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen liegt die Prävalenz mit elf bis 70 Prozent deutlich höher. Risikofaktoren für die Entwicklung eines MOH sind unter anderem das weibliche Geschlecht, psychiatrische Vorerkrankungen wie Depression oder Angstzustände, Stress sowie unzureichende körperliche Betätigung. Um dem entgegenzuwirken ist bereits vor Etablierung einer Attackentherapie eine gute und genaue Patientenedukation über mögliche Folgen einer zu häufigen Schmerzmitteleinnahme essentiell.

Therapie

Präventiv sollten Patienten bereits vor Beginn einer Attackentherapie auf die Risiken eines Medikamentenübergebrauchs

aufmerksam gemacht werden. Hinsichtlich der Behandlung des MOH herrscht derzeit kein einheitliches Vorgehen. Ob ein abruptes Absetzen aller Schmerzmittel oder der Beginn einer medikamentösen Prophylaxe zur Reduktion des Analgetikaübergebrauchs durchgeführt werden soll, ist derzeit umstritten. Für eine Prophylaxe eignen sich laut Studienlage vor allem Topiramaten oder Onabotulinum-Toxin A. Rezente Daten belegen auch die Wirksamkeit der monoklonalen CGRP-Antikörper Fremanezumab, Erenumab und Galcanezumab. Nicht selten kommt es beim Absetzversuch zu Entzugssymptomen; eine Behandlung mit Methylprednisolon zeigte sich in der klinischen Praxis als durchaus wirksam, obwohl kontrollierte Studien keinen sicheren Effekt zeigten. Bei Vorliegen von psychiatrischen oder schweren internistischen Begleiterkrankungen sowie bei bereits erfolglosem vorangegangenen Medikamentenentzug ist ein stationäres Setting vorzuziehen.

Prophylaxemedikation

Im Verlauf der Erkrankung kommt es durch die dynamische Natur der Migräne und äußeren Einflussfaktoren bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten zu einer Exazerbation. Diese macht sich einerseits durch eine Häufung der Attacken, Verstärkung der Schmerzintensität und/oder Wirkverlust der Akutmedikation bemerkbar. Die klinische Präsentation und der Schmerzcharakter bleiben hierbei weitgehend konstant; andernfalls ist die weitere Diagnostik zum Ausschluss von sekundären Ursachen indiziert. Epidemiologische Untersuchungen haben ergeben, dass sich theoretisch etwa 38 Prozent aller Migränepatienten für eine Prophylaxe-Therapie qualifizieren; jedoch praktisch nur etwa ein Zehntel tatsächlich eine medikamentöse Prophylaxe erhält. Die Entscheidung, eine solche Therapie einzuleiten, sollte neben der Attackenhäufigkeit auch auf dem individuellen Leidensdruck der Patienten begründet sein. Zur Evaluation können folgende Faktoren als Hilfestellung dienen (die „6 A“):

- **Attackenfrequenz:** ≥ 3 Migräneattacken oder ≥ 8 Kopfschmerz-tage, welche die Lebensqualität der Patienten einschränken.
- **Attackendauer:** Kopfschmerzen, die trotz adäquater Akuttherapie über 72 Stunden andauern.
- **Akuttherapie:** Patienten, bei welchen Akuttherapien ineffizient, unverträglich oder kontraindiziert sind.
- **Analgetika:** Bei Übergebrauch von Analgetika oder inzipientem Medication-Overuse-Headache.
- **Atypische Migräne:** Komplizierte Attacken mit prolongierter und beeinträchtigender Aura sowie Migräne-Subtypen wie hemiplegische Migräne, Basilaris-Migräne, migränöser Infarkt.
- **Anliegen:** Auf Wunsch der Patienten.

Das Ziel der medikamentösen Prophylaxe ist die Reduktion der Attackenfrequenz und somit fallweise auch die Rückführung von chronischer in episodische Migräne. Somit soll auch das Auftreten eines Medikamentenübergebrauchs vermieden werden. Patienten zeigen unter der Therapie neben einem Rückgang der Intensität und Dauer der Attacken auch eine Reduktion

der Begleitsymptomatik (Übelkeit, Immobilisierung, interiktales Belastung). Insgesamt soll so eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden. Von einer erfolgreichen Prophylaxe kann gesprochen werden, wenn die Reduktion der Kopfschmerztagelast mindestens 50 Prozent betrifft, was durch das Führen eines Kopfschmerzkalenders dokumentiert werden sollte, und/oder die Patienten eine signifikante subjektive Verbesserung bemerken. Durch die verminderte Sensitivierung des trigeminovaskulären Komplexes und zentralnervöser Schmerzverarbeitender Zentren soll auch nach einer erfolgten Intervalltherapie ein anhaltender Effekt erreicht werden, sodass spätestens nach zwölf Monaten eine Re-Evaluation und eventuell ein Auslassversuch erfolgen sollten.

Verfügbare Substanzen

In der präventiven Therapie der Migräne haben sich mit guter Evidenz Beta-Blocker, Topiramat, Flunarizin, Amitriptylin sowie Onabotulinum-Toxin Typ A etabliert. Die Zulassung dieser Arzneimittel basiert auf empirischer Forschung, anstatt auf spezifische Targets des Krankheitsbildes zu zielen. Dementsprechend sind weitreichende Nebenwirkungsprofile dieser Substanzen zu beachten.

Zusätzlich stehen seit einigen Jahren monoklonale Antikörper gegen das Neuropeptid Calcitonin Gene-Related Peptide zur Verfügung. Alle oralen Therapeutika sollen langsam aufdosiert werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden und somit die Therapieadhärenz zu erhöhen. Der Therapieerfolg kann im Schnitt zwei Monate nach Erreichen einer effektiven tolerierbaren Dosierung evaluiert werden. Als erfolgreiche Prophylaxe ist die mittlere Reduktion der Migräneattacken oder Migränetagelast

um mindestens 50 Prozent vom Ausgangswert definiert. Dies konnte in den Zulassungsstudien bei den genannten Substanzgruppen gezeigt werden. Direkte Vergleiche in Form von Head-to-Head-Studien fehlen meist und sind aufgrund der sehr heterogenen Studiendesigns häufig schwierig. Die „richtige“ Wahl des Therapeutikums hat nach ausführlicher Aufklärung der Patienten eventuelle Vorerkrankungen und Lebensumstände in die Entscheidung miteinzuschließen.

In der Klasse der Beta-Blocker existieren die meisten Daten für die Wirksamkeit von Propranolol und Metoprolol. Bisoprolol, Nebivolol, Atenolol und Timolol zeigten ebenfalls Wirksamkeit, jedoch mit deutlich geringerer Evidenz und ohne spezifische Zulassung zur Migräneprophylaxe. Häufige Nebenwirkungen wie Müdigkeit und arterielle Hypotonie sind oft Ursache für ein Therapieabbruchen. Die kardialen und endokrinen Wirkungen können auch therapeutisch bei komorbider arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Tachykardie oder essentiellen Tremor genutzt werden.

Flunarizin, ein Kalziumkanal-Blocker, zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit wie Beta-Blocker bei jedoch schlechterem Nebenwirkungsprofil. Gewichtszunahme, depressive Verstimmung und Müdigkeit sind häufig Therapie-limitierend. Eine weitere Anwendung von Flunarizin liegt in der Therapie von vestibulärem Schwindel.

Die Antiepileptika Topiramat und Valproinsäure sind wirksam bei der Therapie der Migräne. Für Topiramat wurde auch gute Wirksamkeit bei der Therapie der chronischen Migräne gezeigt. Beide erfordern ausführliche Aufklärung der Patienten, vor allem »

Tab. 3: Monoklonale Antikörper im Vergleich

	Aimovig™ Erenumab	Ajovy™ Fremanezumab	Emgality™ Galcanezumab	Vyepti™* Eptinezumab
Target	CGRP-Rezeptor	CGRP	CGRP	CGRP
Dosierung	70 oder 140 mg	225 mg	120 mg	100 oder 300 mg
Intervall	alle 4 Wochen	monatlich, oder 3x Dosis/Quartal	monatlich (2x120mg Loading-Dose)	Quartal
Applikation	subcutan	subcutan	subcutan	intravenös
MMD	-5,1	-4,2	-4,5	-6,0
50 % RR	43,6 %	42,8 %	49,0 %	56,3 %

Trotz der unterschiedlichen Wirkmechanismen und Applikation zeigten die monoklonalen Antikörper in den Zulassungsstudien vergleichbare Wirksamkeit. Bei Nicht-Ansprechen auf ein Präparat ist nach entsprechender Therapiepause ein probatorischer Wechsel auf einen anderen Antikörper möglich. Direkte head-to-head-Studien zum Vergleich der Antikörper wurden bislang noch nicht publiziert.

* Zulassung der EMA noch ausständig

CGRP = Calcitonin Gene-Related Peptide

MMD = Reduktion der monatlichen Migränetagelast

50 % RR = 50-prozentige Responder Rate (Anteil der Patienten, die eine Reduktion der Attacken um mindestens 50 Prozent erreichen).

- » hinsichtlich des teratogenen Potentials von Valproinsäure (de facto kontraindiziert bei gebärfähigen Frauen) und der möglichen Interaktion von Topiramaten mit oralen Kontrazeptiva. Besonders bei Patienten mit chronischer Migräne und gleichzeitigem Analgetika-Übergebrauch ist Topiramat Mittel der Wahl. Aufgrund der kognitiven Nebenwirkungen sollte Topiramat langsam aufdosiert werden. Diese Präparate eignen sich auch für die Therapie von Epilepsien. Topiramat zeigt verglichen mit anderen oralen Präparaten zur Migräneprophylaxe als einziges eine Gewichtsreduktion. Zusätzlich kann Topiramat bei komorbidem Cluster-Kopfschmerz eingesetzt werden.

Das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin hat eine vergleichbare Wirksamkeit wie Topiramat. Es zeigt ebenso Effizienz in der Behandlung von anderen chronischen Schmerzsyndromen, vor allem beim chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp, der häufig als Komorbidität bei Migränepatienten auftritt. Auch Patienten mit begleitender Depression profitieren von diesem Präparat. Neben dem ausgeprägten anticholinergen Effekt kommt es unter der Therapie häufig zu Gewichtszunahme und Müdigkeit. Die volle Wirksamkeit sollte erst nach drei Monaten beurteilt werden.

Onabotulinumtoxin Typ A war bislang die einzige zu injizierende Alternative in der Prophylaxe der chronischen Migräne. Für die Anwendung bei episodischer Migräne erzielte Onabotulinumtoxin keine signifikante Überlegenheit im Vergleich zu Placebo. Die Applikation bei der chronischen Migräne erfolgt alle drei Monate mit 155-195 U i.m. an 31 vordefinierten Punkten der Hals-, Kopf- und Nackenmuskulatur (PREEMPT-Schema). Das Therapieansprechen (Reduktion der Migränetage um die Hälfte) beträgt etwa 50 Prozent bei geringer Nebenwirkungsrate – die korrekte Injektion durch geschultes Personal vorausgesetzt.

Seit wenigen Jahren wurden mit den monoklonalen Antikörpern gegen Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und dessen Rezeptor Prophylaktika zugelassen, die spezifisch in die Pathophysiologie der Migräne eingreifen. Das Neuropeptid CGRP besitzt neben der Eigenschaft als Vasodilatator starke Kapazität in der Generierung von neurogener Inflammation und Sensibilisierung des trigeminovaskulären Komplexes. In Österreich wurden bislang drei Präparate zugelassen; ein weiteres wird wahrscheinlich bald im Zulassungsverfahren beurteilt. Zur Verordnung und Rückerstattung durch die Kassen müssen erwachsene Patienten mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen. Zusätzlich müssen zuvor mindestens drei medikamentöse Migränepro-

Tab. 4: Diagnosekriterien der Migräne:

- A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen;
- B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4 bis 72 Stunden anhalten;
- C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf:
 - 1. einseitige Lokalisation
 - 2. pulsierender Charakter
 - 3. mittlere oder starke Schmerzintensität
 - 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (zum Beispiel Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung.
- D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines:
 - 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 - 2. Photophobie und Phonophobie
- E. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.

Diagnosekriterien der Migräne-Aura:

- A. Mindestens zwei Attacken, die das Kriterium B und C erfüllen;
- B. Ein oder mehrere der folgenden vollständig reversiblen
 - 1. visuell
 - 2. sensibel
 - 3. Sprechen und/oder Sprache
 - 4. motorisch
 - 5. Hirnstamm
 - 6. retinal
- C. Mindestens drei der folgenden sechs Merkmale sind erfüllt:
 - 1. wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg;
 - 2. zwei oder mehr Aurasymptome treten nacheinander auf;
 - 3. jedes Aurasymptom hält fünf bis 60 Minuten an;
 - 4. mindestens ein Aurasymptom ist einseitig;
 - 5. mindestens ein Aurasymptom ist positiv;
 - 6. die Aura wird von Kopfschmerz begleitet oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten.
- D. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.

phylaxe-Versuche von adäquater Dauer keine relevante Wirksamkeit gezeigt haben oder Nebenwirkungen zu Therapieabbruch geführt haben. Auch Kontraindikationen gegen die Anwendung sogenannter „klassischer“ Prophylaktika zählen dazu. Das Ansprechen soll nach drei Monaten überprüft und dokumentiert werden. Dazu wird von den Patienten gefordert, einen Kopfschmerzkalender zu führen. Die Erstverordnung erfolgt durch den Facharzt für Neurologie.

Die Antikörper erreichten in den Zulassungsstudien eine mittlere Reduktion der Migränetage pro Monat um minus 4,9 Tage bei episodischer und chronischer Migräne zusammen. Besonders von der Therapie mit monoklonalen Antikörpern dürften diejenigen profitieren, die im Vorfeld mehrfache erfolglose Therapieversuche aufweisen. In den Zulassungsstudien zeigen die Antikörper in etwa vergleichbare Wirksamkeit mit den bisherigen Arzneimitteln. Die klinische Praxis und Real-Life-Daten weisen jedoch auf eine etwas höhere Wirksamkeit hin. Die Therapiedauer ist individuell nach Krankheitslast zu wählen; jedoch kann ein Auslassversuch nach sechs bis zwölf Monaten erfolgen.

Monoklonale Antikörper zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit bei geringer Nebenwirkungsrate aus. Im Vergleich zu Placebo wurden lokale Reaktionen an der Einstichstelle signifikant häufiger berichtet; die Therapieadhärenz war jedoch vergleichbar zwischen beiden Gruppen. Derzeit werden orale Arzneispezialitäten zur medikamentösen Migräneprophylaxe untersucht, die ebenfalls am CGRP-Pathway eingreifen.

Insgesamt sind alle genannten Therapieoptionen vergleichbar hinsichtlich ihrer Reduktion der monatlichen Migränetage. Da die bisher verfügbaren oralen Arzneimittel aufgrund ihrer Nebenwirkungsrate oft zu einer schlechten Therapieadhärenz führten, stellen die monoklonalen Antikörper eine hervorragende Alternative dar, um Patienten zu versorgen, die früher als Therapie-refraktär eingestuft werden mussten. Ebenso stellen der rasche Wirkungseintritt in der Therapie mit monoklonalen Antikörpern und die nachgewiesene Wirksamkeit auch bei früheren „Therapieversagern“ einen Vorteil dar.

Zusammenfassung

Als eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen hat Migräne einen beträchtlichen individuellen und sozioökonomischen Einfluss. Besonders Patienten in den produktivsten Jahren ihres Lebens sind betroffen. Durch das zunehmende Bewusstsein der Belastung durch Migräne konnten in den vergangenen Jahren Forschungsfortschritte erzielt werden, die die weiterhin unvollständig aufgeklärte Pathophysiologie der Erkrankung beleuchteten. Vor allem molekulare Mechanismen der Auslösung und auch Aufrechterhaltung der Migräneattacken konnten mit der Erforschung des Neuropeptids Calcitonin Gene-Related Peptide näher beurteilt werden. Zur Diagnose dieser „primären“ Kopfschmerzkrankung, bei der keine übergeordnete Ätiologie besteht, wird der Kriterienkatalog der International Headache Society herangezogen. Neben den Kopfschmerzen selbst erleben Patienten eine Vielfalt an begleitenden oder vorangehenden Symptomen. Dies ist zugleich auch ein weiterer Faktor, der die Belastung und den damit verbundenen Bedarf an adäquater Therapie erhöht. Neben evidenzbasierten nicht-medikamentösen Therapieverfahren, die

allen Patienten angeboten werden sollten, stellt die Attackentherapie einen wichtigen Grundpfeiler der Therapie dar. Neben nicht-steroidalen Antirheumatika, Paracetamol und Metamizol kommt vor allem den Triptanen eine herausragende Bedeutung zu. Diese werden in Österreich trotz guter Datenlage hinsichtlich Effizienz und Sicherheit weiterhin zu restriktiv verordnet. Trotz vermutlich gemeinsamer molekularer und physiologischer Wirkung unterscheiden sich die Triptane in Wirkungseintritt, -dauer, -stärke und Verträglichkeit. Im Bereich der Attackenmedikation sind derzeit zwei neue Substanzklassen kurz vor oder in europäischen Zulassungsverfahren: Ditane und Gepante. Ein Fallstrick in der Akuttherapie der Migräne, der in der klinischen Praxis oft vergessen wird, ist das Krankheitsbild des Medication-Overuse-Headaches. Patienten die NSAR an mehr als 15 Tagen oder Triptane und/oder Kombinationspräparate an mehr als zehn Tagen pro Monat einnehmen, sind gefährdet, diesen häufig schwierig zu therapierenden, chronischen Kopfschmerz zu entwickeln. Die Vorbeugung des Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch ist unter anderem auch eine Rationale für eine medikamentöse Prophylaxe bei Migräne. Insgesamt kann die Indikation zur Prophylaxe durch Beurteilung der sechs As gestellt werden: Attackenfrequenz, Attackendauer, Akuttherapie, Analgetika, Atypische Migräne und Anliegen. Eine erfolgreiche prophylaktische Therapie hat als Ziel, die Attackenfrequenz und somit auch die Belastung durch Migräne zu reduzieren. Seit mehr als 30 Jahren haben sich unterschiedliche orale Migräneprophylaktika etabliert und Wirksamkeit gezeigt. Trotz der umfassenden Erfahrung mit diesen Medikamenten ist ihnen zugleich auch gemeinsam, dass ihre Entwicklung nicht spezifisch an Targets in der Pathophysiologie orientiert war. Dadurch erklärt sich auch das breite Nebenwirkungsprofil dieser Arzneimittel. Durch die Einführung von migräne-spezifischen monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder dessen Rezeptor existieren nun Alternativen, die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit aufweisen. ☉

Literatur bei den Verfassern

**) Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Gregor Brössner, Dr. Florian Frank, Dr. Katharina Kaltseis; alle: Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck; Tel.: 0512/504/24239; E-Mail: gregor.broessner@i-med.ac.at*

Lecture Board

*Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Karin Zebenholzer, Medizinische Universität Wien/Universitätsklinik für Neurologie
Priv. Doz. Dr. Franz Riederer, Klinik Hietzing Wien/
2. Neurologische Abteilung*

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

*Universitätsklinik für Neurologie/
Medizinische Universität Innsbruck*

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ zwei Punkte für das DFP zu erwerben.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

Schicken Sie diese Seite bis 30. Juli 2021 an:

Verlagshaus der Ärzte GmbH, z. Hd. Claudia Chromy

Nibelungengasse 13, 1010 Wien,

Faxnummer: 01/376 44 86

E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

.....

ÖÄK-Arztnummer:

.....

Adresse:

.....
.....

E-Mail-Adresse:

.....

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

.....

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30 31–40 41–50 51–60 > 60

1) Welches der folgenden Triptane verfügt über die längste Halbwertszeit und ist somit besonders für Patienten mit lang andauernden Attacken geeignet? (eine Antwort richtig)

<input type="checkbox"/>	a) Eletriptan
<input type="checkbox"/>	b) Frovatriptan
<input type="checkbox"/>	c) Zolmitriptan
<input type="checkbox"/>	d) Sumatriptan

2) Folgende Aussagen zur Attackenbehandlung der Migräne sind zutreffend: (zwei Antworten richtig)

<input type="checkbox"/>	a) Ziel ist eine Schmerzfremheit oder Schmerzreduktion innerhalb von zwei Stunden.
<input type="checkbox"/>	b) Soll bei Kindern primär medikamentös erfolgen.
<input type="checkbox"/>	c) NSAR spielen eine untergeordnete Rolle.
<input type="checkbox"/>	d) Triptane sind bei schweren kardiovaskulären Erkrankungen kontraindiziert.

3) Was sind typische Prodromalsymptome? (drei Antworten richtig)

<input type="checkbox"/>	a) Heißhunger
<input type="checkbox"/>	b) Müdigkeit
<input type="checkbox"/>	c) Konzentrationsstörungen
<input type="checkbox"/>	d) Fortifikationsspektren

4) Welche nicht-medikamentösen Maßnahmen haben keine wissenschaftliche Evidenz? (drei Antworten richtig)

<input type="checkbox"/>	a) Corrugator-Chirurgie
<input type="checkbox"/>	b) Piercings
<input type="checkbox"/>	c) Alimentäre Diäten
<input type="checkbox"/>	d) Biofeedback

5) Welche Aussage trifft zu? (eine Antwort richtig)

<input type="checkbox"/>	a) Das Ziel einer Migräne-Prophylaxe ist das vollständige Sistieren von Attacken.
<input type="checkbox"/>	b) Der Großteil der derzeit verfügbaren Substanzen zur Migräneprophylaxe hat nur für diese Indikation eine Zulassung.
<input type="checkbox"/>	c) Nur ein Zehntel der Migränepatienten qualifizieren sich tatsächlich zur Therapie mit einem Prophylaktikum.
<input type="checkbox"/>	d) Zur Indikationsstellung der Migräneprophylaxe eignet sich die Merkhilfe der sechs „A“ (Attackenfrequenz, Attackendauer, Akuttherapie, Analgetika, Atypische Migräne, Anliegen).
<input type="checkbox"/>	e) Alle derzeit erhältlichen Migräne-Prophylaktika verfügen über ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil.

6) Welche Vorteile kann eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern zur Migräneprophylaxe aufweisen? (drei Antworten richtig)

<input type="checkbox"/>	a) Günstigere Behandlungskosten
<input type="checkbox"/>	b) Es sind längere Therapieintervalle möglich (monatlich, quartalsmäßig).
<input type="checkbox"/>	c) Eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern kann auch bei ansonsten therapierefraktären Patienten Wirkung zeigen.
<input type="checkbox"/>	d) Die potentiellen Nebenwirkungen scheinen zumeist milder Natur und sind selten Therapie-limitierend.
<input type="checkbox"/>	e) Aufgrund der spezifischen Wirkung an Serotonin-Rezeptoren ist eine ausgeprägte antidepressive Wirkkomponente zu erwarten.

Zwei Drittel der Fragen richtig beantwortet: 0