

Der Schmerz

Organ der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes, der Österreichischen Schmerzgesellschaft, der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie und der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes

Elektronischer Sonderdruck für H. Göbel

Ein Service von Springer Medizin

Schmerz 2010 · 24:73–80 · DOI 10.1007/s00482-009-0858-6

© Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Published by Springer Medizin Verlag - all rights reserved 2010

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der privaten Homepage und Institutssite des Autors

A. Heinze · K. Heinze-Kuhn · H. Göbel

Medikamentöse Prophylaxe der Migräne

Individuelle Behandlungspfade

Schmerz 2010 · 24:73–80
 DOI 10.1007/s00482-009-0858-6
 Online publiziert: 13. Februar 2010
 © Deutsche Gesellschaft zum Studium
 des Schmerzes. Published by Springer
 Medizin Verlag - all rights reserved 2010

Redaktion

H. Göbel, Kiel

R. Sabatowski, Dresden

**Punkten Sie online auf****CME.springer.de****Teilnahmemöglichkeiten**

- kostenfrei im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- individuelle Teilnahme durch den Erwerb von CME-Tickets auf CME.springer.de

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
 Fachzeitschriften Medizin / Psychologie
 CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
 69121 Heidelberg
 E-Mail: cme@springer.com
 CME.springer.de

A. Heinze · K. Heinze-Kuhn · H. Göbel

Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzlinik Kiel

Medikamentöse Prophylaxe der Migräne

Individuelle Behandlungspfade

Zusammenfassung

Die medikamentöse Prophylaxe der Migräne verlor mit Einführung der sehr wirksamen Triptane zur Attackentherapie im Bewusstsein der Ärzte, viel mehr aber noch der Patienten zunächst deutlich an Bedeutung – zu Unrecht, wie das steigende Problem von Kopfschmerzen bei Triptanübergebrauch zeigte. In den letzten Jahren lässt sich nun eine Trendumkehr mit einer Renaissance der Prophylaxe beobachten. In der täglichen Praxis muss für jeden Betroffenen in einem ersten Schritt überlegt werden, ob eine medikamentöse Prophylaxe überhaupt indiziert ist. Darauf folgt die meist komplexe Auswahl der individuell erfolgversprechendsten Substanz. Regelmäßig aktualisierte Therapieleitlinien der einschlägigen Fachgesellschaften können dabei eine Übersicht über die grundsätzlich infrage kommenden Substanzen unter den Gesichtspunkten der evidenzbasierten Medizin geben. Weiterhin unbefriedigende Complianceraten bei den Patienten legen jedoch nahe, dass die Umsetzung der Empfehlungen im Einzelfall in der Praxis schwierig sein kann. Vor dem Hintergrund dieser Problematik versteht sich der vorliegende Behandlungsalgorithmus gleichsam als Schnittstelle zwischen den allgemeinen Therapieleitlinien und den konkreten Patientenbedürfnissen. Daraus werden praktikable Behandlungspfade für die individuelle Therapie abgeleitet.

Schlüsselwörter

Migräneprophylaxe · Migränetherapie · Therapiealgorithmus · Behandlungspfade · Therapieleitlinien

Preventive medication in migraine headache · Individualized clinical pathways

Abstract

With the introduction of the highly effective triptans in the treatment of acute migraine attacks, the significance of migraine prevention temporarily lost ground in the awareness of doctors and, even more so, patients. This was unjustified, as the increasing numbers of patients with triptan-overuse headache clearly demonstrated. Recent years have seen this trend reversed with a resurgence of migraine prevention. In daily practice the first question is whether migraine prevention is indeed indicated for the patient. If answered affirmatively, the next step is the intricate selection of the most promising agent for the patient. Treatment guidelines regularly updated by the relevant medical societies provide a general overview of the agents principally available according to the principles of evidence-based medicine. Yet, low compliance rates suggest that in practice implementation of these guidelines may have to be tailored to the patient in question. The treatment algorithm presented here tries to bridge the gulf between general treatment guidelines and the actual needs of the patient. From this, feasible clinical pathways are derived for individualized treatment.

Keywords

Migraine prevention · Migraine treatment · Treatment algorithm · Clinical pathways · Treatment guidelines

Mit der Einführung der Triptane standen auch Patienten mit schweren Migräneattacken erstmals zuverlässige und verträgliche Medikamente zur Attackenkupierung zur Verfügung. Dieser therapeutische Fortschritt führte jedoch dazu, dass 2 andere Therapieoptionen bei den Patienten zunehmend an Stellenwert verloren – die Vorbeugung durch Wissen und Verhalten sowie die medikamentöse Migräneprophylaxe. Nach Durcharbeitung dieses Beitrags kann anhand des vorgestellten Behandlungsalgorithmus die für den Patienten individuell geeignete Therapiestrategie ausgewählt werden.

Übergeordnetes Ziel der nichtmedikamentösen Prophylaxe ist es, durch Ausschalten oder Reduzieren von Triggerfaktoren der Migräne deren Häufigkeit zu senken. Hierzu zählen das Erlernen und das regelmäßige Anwenden von ▶ **Entspannungsverfahren** wie der progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson ebenso wie die ▶ **Rhythmisierung des Tagesablaufes**. Letzteres umfasst eine regelmäßige Nahrungszufuhr zur Stabilisierung des Blutzuckerspiegels und das Einhalten eines festen Tag-Nacht-Rhythmus – an Wochentagen wie am Wochenende. Als effektiv hat sich weiterhin das Betreiben einer ▶ **Ausdauersportart** erwiesen. All diese wichtigen Anregungen erfordern jedoch eines: die aktive Mitarbeit des Patienten. Die Bereitschaft hierzu sank aber mit Verfügbarkeit der Triptane. Die Patienten sahen schlicht keine Notwendigkeit mehr dafür, ihr Leben an die Migräne anzupassen, konnten doch die Attacken nun bequem und mühelos mit den Triptanen kupiert werden. Damit siegte bei der Prophylaxe durch Verhalten im Einzelfall die Bequemlichkeit über die Vernunft.

Bei der medikamentösen Prophylaxe war die Sachlage jedoch völlig anders. Die große Bedeutung der vorbeugenden medikamentösen Therapie beruhte in der Vergangenheit auf der Tatsache, dass wirksame und gleichzeitig verträgliche Substanzen zur Attackenkupierung nicht ausreichend vorhanden waren. Primäres Ziel der Prophylaktika war es, die Zahl der Migräneattacken zu reduzieren und die übrig bleibenden Attacken möglichst abzumildern. Mangels Alternative wurden dabei Nebenwirkungen von den Patienten in Kauf genommen, solange nur die erwünschte Wirkung zu erzielen war.

Ein klassisches Beispiel eines solchen Prophylaktikums war das inzwischen vom Markt weitestgehend verschwundene ▶ **Methysergid**. Auf der einen Seite wies es eine sehr gute prophylaktische Wirkung bei Migräne auf, auf der anderen Seite musste die Einnahme alle 3 Monate für mindestens 1 Monat ausgesetzt werden, um das Risiko von retroperitonealen oder kardialen Fibrosierungen zu verringern. Wer durch die Triptane die Angst vor der nächsten Migräneattacke verlor, war verständlicherweise jetzt nicht mehr bereit, derartige schwerwiegende Nebenwirkungen zu riskieren. Gute Verträglichkeit und Unbedenklichkeit errangen bei den erwarteten Eigenschaften von medikamentösen Prophylaktika den Vorrang vor einer guten Wirksamkeit – sofern eine medikamentöse Prophylaxe überhaupt noch in Betracht gezogen wurde. Das Resultat sowohl einer abnehmenden Bereitschaft der Patienten, selbst aktiv gegen die Migräne anzugehen, als auch des gleichzeitigen Verzichts auf eine Migräneprophylaxe war und ist eine Zunahme von Patienten mit Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch. Dabei war gerade ein überproportionaler Anstieg des ▶ **Triptanübergebrauchs** zu beobachten [1]. Die Folge ist ein Prozess des Umdenkens zunehmend auch bei den Patienten mit einer Renaissance der medikamentösen Prophylaxe. Nachgefragt werden dabei insbesondere gut verträgliche Substanzen.

Indikationen für eine medikamentöse Migräneprophylaxe

Die Indikationen für eine medikamentöse Prophylaxe können in 2 Gruppen untergliedert werden. Auf der einen Seite stehen „vitale“ medizinische Indikationen. An allererster Stelle ist hier der drohende oder bereits manifeste Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch zu nennen. Liegt bereits eine Einnahme von Kopfschmerzmittelmedikation an mehr als 10 Tagen im Monat vor, sollte die medikamentöse Prophylaxe in jedem Fall auch mit einer mindestens 14-tägigen Medikamenteneinnahmepause für Triptane und/oder Schmerzmittel kombiniert werden. Hintergrund ist die Erfahrung, dass eine medikamentöse Prophylaxe bei bereits bestehendem Medikamentenübergebrauch nicht oder nur schlecht wirksam ist. Aus diesem Grunde sollte mit einer medikamentösen Prophylaxe nicht erst begonnen werden, wenn die Komplikation eines Medikamentenübergebrauches schon eingetreten ist, sondern bereits früher, wenn ein solcher zu entstehen droht. Als Kriterium für den Beginn einer Prophylaxe eignet sich eine Zunahme der Migränehäufigkeit mit Erreichen von durchschnittlich 6 und mehr Migränetagen im Monat. Eine weitere medizi-

- ▶ **Entspannungsverfahren**
- ▶ **Rhythmisierung des Tagesablaufes**

- ▶ **Ausdauersportart**

Primäres Ziel der Prophylaktika war es, die Zahl der Migräneattacken zu reduzieren und die übrig bleibenden Attacken möglichst abzumildern

- ▶ **Methysergid**

Das Resultat des Verzichts auf eine Migräneprophylaxe ist eine Zunahme von Patienten mit Kopfschmerzen bei Medikamentenübergebrauch

- ▶ **Triptanübergebrauch**

Eine medikamentöse Prophylaxe bei bereits bestehendem Medikamentenübergebrauch ist nicht oder nur schlecht wirksam

Als Kriterium für den Beginn einer Prophylaxe eignet sich eine Zunahme der Migränehäufigkeit mit Erreichen von 6 und mehr Migränetagen im Monat

nische Indikation wäre ein Zustand nach ► **migränösem Hirninfarkt**. Die medikamentöse Prophylaxe dient hier der Rezidivprophylaxe.

Dem gegenüber stehen die Indikationen, die sich aus dem Leidensdruck der Patienten ableiten. So kann ein Teil der Patienten vom Fortschritt der Triptane nicht profitieren, weil bei ihnen entweder absolute oder relative Kontraindikationen für die Einnahme vorliegen (z. B. eine koronare Herzkrankheit bzw. eine Migräne vom Basilaristyp oder eine hemiplegische Migräne) oder sie zu der Minderheit von Patienten gehören, bei denen Triptane nicht wirksam oder nicht verträglich sind. Hier hat die medikamentöse Prophylaxe den gleichen Stellenwert wie früher vor der Einführung der Triptane. Anders als die Migränekopfschmerzen selbst können ► **Migräneuren** grundsätzlich noch immer nicht abgekürzt werden. Die einzige Behandlungsmöglichkeit ist hier bei bestehendem Leidensdruck seitens des Patienten ebenfalls die medikamentöse Prophylaxe. Grundsätzlich sind jedoch auch häufige und insbesondere lange Migräneattacken für die Betroffenen ausreichende Argumente für eine Prophylaxe. Hierzu trägt insbesondere das Phänomen der ► **Wiederkehrkopfschmerzen** bei. Gerade Triptane sind zwar bei Einnahme zu Beginn einer Attacke zunächst gut wirksam, können aber häufig nicht verhindern, dass der Kopfschmerz nach einigen Stunden wieder auftritt. Damit ziehen sich die Attacken trotz Behandlung zum Teil über mehrere Tage hin, ohne dass der Patient seine Leistungsfähigkeit vollständig wiedergewinnt.

Generell kann die Indikation für eine medikamentöse Migräneprophylaxe nur von Arzt und Patient gemeinsam gestellt werden. Nur ein aufgeklärter und damit motivierter Patient wird die mehrwöchige „Durststrecke“ bis zum Eintritt der Wirkung der Prophylaxe durchstehen und dann von dieser Therapieoption profitieren. Letztlich gilt aber natürlich auch hier, dass die Compliance proportional zum Leidensdruck ist.

Ziel der medikamentösen Migräneprophylaxe

In der Mehrheit der Fälle wird es nicht gelingen, das Auftreten von Migräneattacken durch eine Prophylaxe komplett zu verhindern. Klassisches Zielkriterium für den Effektivitätsnachweis eines medikamentösen Prophylaktikums war in kontrollierten Studien daher die Halbierung der Migräneattackenzahl. Dieses Zielkriterium besitzt jedoch nur eine begrenzte Aussagekraft. Treten bei einem Patienten im Monat statt vorher 4 Attacken von 1 Tag Dauer unter einer Prophylaxe 2 Attacken von je 2 Tagen Dauer auf, würde die Prophylaxe als wirksam gelten, obwohl sich an der Häufigkeit von 4 Migränetagen im Monat nichts geändert hat. Daher wurde als zusätzlicher Effektivitätsparameter die Halbierung der Migränetage im Monat eingeführt. Für die Praxis ist jedoch auch dieser Parameter nicht ausreichend.

Hauptindikation für eine medikamentöse Prophylaxe ist im Alltag die Vermeidung von medikamenteninduzierten Kopfschmerzen bei Patienten mit häufiger Migräne. Daher sollte bei einer Prophylaxe überprüft werden, ob es gelingt, die Zahl der Tage mit Einnahme von Kopfschmerzmittelmedikation (Triptane oder Schmerzmittel) zu reduzieren. In diesen Wirkparameter geht neben der Migränehäufigkeit auch die Attackenstärke ein – und damit die Notwendigkeit zur Einnahme von Akutmedikation. Die Compliance des Patienten ist jedoch nur gewährleistet, wenn darüber hinaus auch die Verträglichkeit subjektiv akzeptabel ist. Letztlich entscheidet ausschließlich der Patient, ob bei einer Prophylaxe Wirkung und Verträglichkeit in einem günstigen Verhältnis zueinander stehen.

Auswahl der Substanz zur medikamentösen Migräneprophylaxe

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft [2] und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie listet 6 Substanzen der 1. Wahl (Metoprolol, Propranolol, Bisoprolol, Flunarizin, Topiramid, Valproinsäure) und 8 Substanzen der 2. Wahl (Amitriptylin, Venlafaxin, Gabapentin, Naproxen, Acetylsalicylsäure, Pestwurz, Magnesium, Vitamin B₂) tabellarisch auf. Die Einteilung erfolgt dabei entsprechend der Evidenzlage (1. Wahl = gute Evidenzlage; 2. Wahl = weniger gute Evidenzlage). Hinzu kommen weitere 16 im Text genannte Substanzen, die nicht uneingeschränkt empfohlen werden, da entweder nur ältere Studien geringerer Qualität vorliegen (Timolol, Atenolol), die Studienergebnisse widersprüchlich waren (Nimodipin, Verapamil), noch zu wenige bestätigende positive Studien vorliegen (Gabapentin, Candesartan, α -Dihydroergocryptin), die getesteten Substanzen nicht mehr oder noch nicht im Handel erhältlich sind (Pizotifen, Methysergid, Mutterkraut) oder einfach nur kleine offene Fallserien publiziert sind (Lamotrigin und Levetiracetam bei

► Migränöser Hirninfarkt

► Migräneaura

► Wiederkehrkopfschmerzen

Nur ein aufgeklärter und motivierter Patient wird die mehrwöchige „Durststrecke“ bis zum Eintritt der Wirkung der Prophylaxe durchstehen

Klassisches Zielkriterium für den Effektivitätsnachweis eines medikamentösen Prophylaktikums ist die Halbierung der Migräneattackenzahl

Bei einer Prophylaxe sollte überprüft werden, ob es gelingt, die Zahl der Tage mit Einnahme von Kopfschmerzmittelmedikation zu reduzieren

Leitlinien geben eine Übersicht über die infrage kommenden Substanzen unter den Gesichtspunkten der evidenzbasierten Medizin

Der vorliegende Behandlungsalgorithmus versteht sich als Schnittstelle zwischen den allgemeinen Therapieleitlinien und den konkreten Patientenbedürfnissen

Bei einem moderaten Leidensdruck sollte immer der Verträglichkeit des Prophylaktikums Priorität gegeben werden

Bei hohem Leidensdruck sollten die gleichen Substanzen angewendet werden, wie bei Patienten mit „vitaler“ medizinischer Indikation

Welche Substanz zum Einsatz kommen sollte, hängt davon ab, ob eine Komorbidität vorliegt

Migräne mit Aura). Hinzu kommt die Kurzzeitprophylaxe der menstruellen Migräne mit Naproxen, Naratriptan, Sumatriptan, Frovatriptan oder einer Hormonsubstitution. Damit werden in der derzeitigen Fassung der deutschen Behandlungsleitlinie zur Migräneprophylaxe nicht weniger als 30 Substanzen aufgeführt. Allerdings handelt es sich bei dieser Leitlinie schon um einen praktikableren Ansatz gegenüber den evidenzbasierten Leitlinien zur Migränebehandlung der American Academy of Neurology aus dem Jahr 2000, die insgesamt 46 Substanzen in 5 Evidenzklassen zur Migräneprophylaxe auführen [3]. Leitlinien können eine Übersicht über die grundsätzlich infrage kommenden Substanzen unter den Gesichtspunkten der evidenzbasierten Medizin geben. Ihre Umsetzung im konkreten Einzelfall in der Praxis ist jedoch häufig schwierig. Soll man immer mit einem Medikament der 1. Wahl beginnen und wenn ja, mit welcher der 6 Substanzen? Sollte man erst alle Substanzen der 1. Wahl nacheinander erproben, bevor man zu Substanzen der 2. Wahl übergeht? Dabei sollte nicht übersehen werden, dass sich die Therapieleitlinien ausschließlich an der Effektivität der einzelnen Substanzen orientieren und die Verträglichkeit und Komorbiditäten im Einzelfall außer Acht lassen. Vor dem Hintergrund dieser Problematik versteht sich der vorliegende Behandlungsalgorithmus gleichsam als Schnittstelle zwischen den allgemeinen Therapieleitlinien und den konkreten Patientenbedürfnissen. Bei der Entscheidungsfindung für ein konkretes Prophylaktikum sollte zunächst mit dem Patienten erörtert werden, ob eine der oben genannten „vitalen“ medizinischen Indikationen vorliegt oder der Leidensdruck des Patienten im Vordergrund steht. Im ersteren Fall sollte bei dem Prophylaktikum der Wirksamkeit oberste Priorität eingeräumt werden, natürlich ohne die Verträglichkeit zu vernachlässigen. Im zweiten Fall gilt es herauszuarbeiten, wie hoch der tatsächliche Leidensdruck des Patienten ist – oder konkreter, welches Nebenwirkungspotenzial der Patient einzugehen bereit ist. Bei einem moderaten Leidensdruck sollte immer der Verträglichkeit Priorität gegeben werden, da ansonsten mit einer langfristigen Compliance des Patienten kaum zu rechnen ist. Mit Magnesium, einem Pestwurzextrakt, Riboflavin/Vitamin B₂ und CoEnzym Q10 stehen hier 4 Substanzen zur Verfügung, die in Studien ihre Wirksamkeit nachgewiesen haben. Wichtigste Erkenntnis war jedoch, dass bei diesen Substanzen kaum ein Patient die Studien aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig abbrach. Allein unter Berücksichtigung der Kosten für den Patienten kann unter den 4 rezeptfrei erhältlichen Substanzen Magnesium als Medikament der 1. Wahl angesehen werden. Bei nicht ausreichender Wirkung könnte dann zu einem Medikament der 2. Wahl gewechselt werden oder ein solches mit Magnesium kombiniert werden.

Allerdings zeigt die Praxis (bei fehlendem direktem Vergleich mit den „Prophylaktika der 1. Wahl“ in kontrollierten Studien), dass die Wirksamkeit bei einer schweren Ausprägung einer Migräne mit häufigen und starken Attacken meist nicht ausreichend ist. Daher sollte bei hohem Leidensdruck der Patienten zu den gleichen Substanzen gegriffen werden, wie bei den Patienten mit der „vitalen“ medizinischen Indikation. Die β -Blocker Metoprolol, Propranolol und Bisoprolol, das Trizyklikum Amitriptylin, der Kalziumantagonist Flunarizin und die Antikonvulsiva Topiramate und Valproat unterscheiden sich weder in der Praxis noch in verfügbaren Vergleichsstudien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit voneinander. Ob einer Substanz der Vorzug vor den anderen gegeben werden sollte, hängt zum einen davon ab, ob eine Komorbidität vorliegt. So eignet sich z. B. Amitriptylin besonders dann, wenn zusätzlich zur Migräne noch ein Kopfschmerz vom Spannungstyp, eine Schlafstörung oder eine depressive Störung vorliegt. β -Blocker hingegen sind sicherlich die 1. Wahl bei gleichzeitig bestehendem Hypertonus. Besteht eine Komorbidität wie ein Hypertonus, kommen allerdings auch alternative Substanzen infrage, die wegen noch nicht ausreichender Studienlage (noch) keine Zulassung zur Migräneprophylaxe haben, aber eben für die andere Indikation (ACE-Hemmer oder Sartane bei Hypertonus). In diesem Fall würde die „Out-of-label-Problematik“ nicht greifen. Die **Abb. 1** listet mögliche Komorbiditäten auf, die die Entscheidung für ein Prophylaktikum erleichtern.

In der **Abb. 1** finden sich aber auch Argumente, die gegen bestimmte Prophylaktika sprechen. Liegt keine Komorbidität vor, richtet sich die Auswahl aus den stark wirksamen Prophylaktika nach dem Wunsch des Patienten, welche potenziellen Nebenwirkungen möglichst gemieden werden sollten. Möchte z. B. ein sowieso mit Übergewicht kämpfender Patient auf keinen Fall zunehmen, kämen Flunarizin, Amitriptylin und Valproinsäure nicht in Betracht.

Ein besonderes Problem stellt die menstruelle Migräne da. Auch wenn die Triptane in Studien grundsätzlich auch bei diesen vorhersehbaren Attacken als Akutmedikation wirksam sind, handelt es sich in der Praxis nicht selten um hartnäckige, relativ lang anhaltende Attacken, die auf die Akutmedikation nur unvollständig ansprechen. Aus der Beobachtung heraus abgeleitet, dass Schmerzmittel und Triptane besonders effektiv sind, wenn sie frühzeitig zur Anwendung kommen, wurden so-

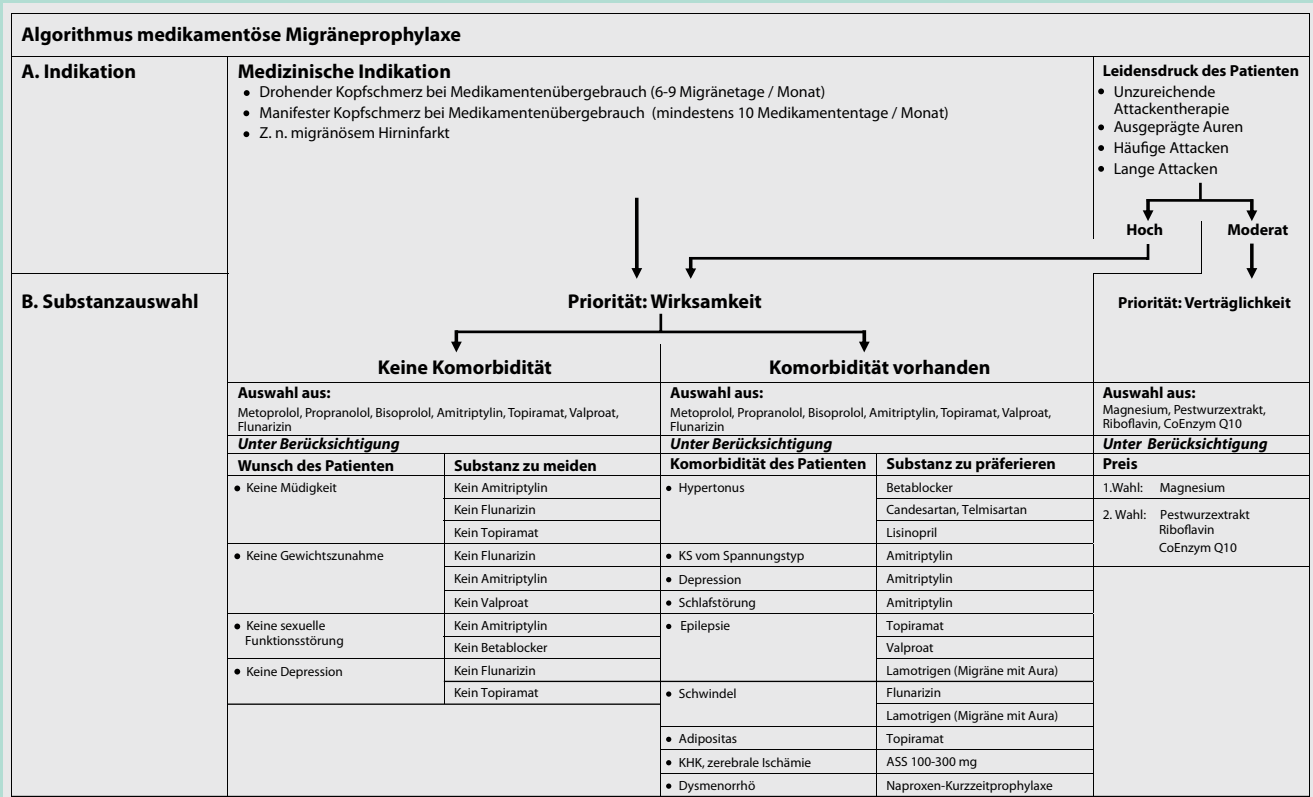


Abb. 1 ▲ Algorithmus zur Auswahl der medikamentösen Migräneprophylaxe

wohl das Naproxen als auch verschiedenen Triptane wie Naratriptan, Frovatriptan und Sumatriptan prophylaktisch perimenstruell eingesetzt. Die Einnahme soll dabei bereits vor Eintritt der zu erwartenden Attacke erfolgen und dann während der Menstruation fortgeführt werden. Damit erfolgt die prophylaktische Einnahme eines Akutmedikamentes über 5–7 Tage, je nach Behandlungsschema. In der Praxis hat sich dieses Vorgehen jedoch nicht wirklich bewährt. Zum einen kann das Auftreten von Migräneattacken häufig doch nicht verhindert werden: Entweder kommt die Attacke noch während der Einnahme der Medikation oder kurz nach dem Absetzen. Zum anderen nehmen die Patienten prophylaktisch häufig mehr Medikamente zu sich, als sie eigentlich zur Akutbehandlung der Attacke selbst benötigen würden. Da auch Versuche einer hormonellen Einflussnahme das Auftreten von Attacken häufig nur verschieben, sollte das Augenmerk bei einer menstruellen Migräne weniger auf der Prophylaxe als auf einer optimalen Attackentherapie liegen. Bewährt hat sich hier eine Kombination von Antiemetikum, langwirksamen Schmerzmittel (z. B. Naproxen) mit einem Triptan.

Praktische Durchführung einer medikamentösen Migräneprophylaxe

Regeln für die praktische Durchführung der Prophylaxe sind weitestgehend empirischen Ursprungs. Studien geben aber zumindest einen Hinweis darauf, bei welcher ► **Dosierung** mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit mit einer Wirkung zu rechnen ist. Dieser Dosisbereich sollte auch angestrebt werden. Einige Substanzen bedürfen dabei einer langsamen Aufdosierung, um Verträglichkeitsprobleme zu vermeiden. Andere Substanzen können sofort in der Zieldosis gegeben werden (■ Tab. 1).

Die Einnahme sollte mindestens 2 Monate in der Zieldosis erfolgen, bevor eine Entscheidung gefällt wird, ob das Prophylaktikum wirksam ist. Bewährt hat sich der Vergleich der Migränehäufigkeit (und der Einnahmehäufigkeit von Kopfschmerz akutmedikation) in den 4 Wochen vor Beginn der Prophylaxe mit der Häufigkeit im 2. Monat unter Prophylaxe. Ein Kopfschmerzkalender ist hier hilfreich und sollte obligat geführt werden.

Die Angaben, wann eine erfolgreiche Prophylaxe frühestens reduziert und schließlich abgesetzt werden kann, rangieren zwischen 6 und 9 Monaten. Eine Notwendigkeit zum ► **Auslassversuch** be-

Bei der menstruellen Migräne sollte das Augenmerk weniger auf der Prophylaxe als auf einer optimalen Attackentherapie liegen

► **Dosierung**

Die Einnahme sollte mindestens 2 Monate in der Zieldosis erfolgen, bevor eine Entscheidung gefällt wird, ob das Prophylaktikum wirksam ist

► **Auslassversuch**

Tab. 1 Startdosis und Zieldosis ausgewählter Substanzen zur Migräneprophylaxe

Substanz der 1. Wahl	Startdosis	Zieldosis	Substanz der 2. Wahl	Startdosis	Zieldosis
Metoprolol	25–50 mg	50–200 mg	Amitriptylin	10–25 mg	50–150 mg
Propranolol	10–40 mg	40–240 mg	Venlafaxin	37,5 mg	75–150 mg
Bisoprolol	2,5–5 mg	5–10 mg	Pestwurzextrakt	150 mg	150 mg
Flunarizin	5–10 mg	5–10 mg	Riboflavin	400 mg	400 mg
Topiramamat	25 mg	25–100 mg	Magnesium	600 mg	600 mg
Valproinsäure	150 mg	600–1800 mg	CoEnzym Q10	300 mg	300 mg
			Gabapentin	300 mg	Bis 2400 mg
			ASS	100–300 mg	100–300 mg
			Naproxen	500–1000 mg	500–1000 mg

steht dabei nicht, sofern Wirksamkeit und Verträglichkeit gegeben sind. Alle Substanzen sind in ihren primären Indikationen zur Dauereinnahme gedacht. Durch den Auslassversuch soll jedoch vermieden werden, dass Patienten eine medikamentöse Prophylaxe betreiben, die vom Spontanverlauf der Migräne her schon gar nicht mehr erforderlich wäre.

Kombinationen von verschiedenen Prophylaktika sind in Studien kaum untersucht. Bei unzureichender Wirksamkeit der einzelnen Substanzen bleibt jedoch in der Praxis manchmal keine Alternative zu solchen Kombinationen. Vermieden werden sollte dabei verständlicherweise eine Kombination von Substanzen mit ähnlichem Nebenwirkungspotenzial (z. B. Trizyklika plus Valproinsäure wegen potenzieller Lebertoxizität bzw. von Flunarizin, Trizyklika und/oder Valproinsäure wegen einer möglichen Gewichtszunahme). Hingegen eignen sich andere Kombinationen, um Nebenwirkungen zu verringern (Magnesium gegen die Obstipation und Topiramamat gegen die Gewichtszunahme unter Trizyklika).

Zwar konnte für ► **Topiramamat** gezeigt werden, dass diese Substanz auch dann prophylaktisch wirksam sein kann, wenn ein manifester Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch vorliegt [4]. Die Wirksamkeitsraten sind jedoch deutlich schlechter als bei einer Migräne ohne Medikamentenübergebrauch. Damit gilt auch weiterhin die Empfehlung, bei Medikamentenübergebrauch eine medikamentöse Prophylaxe immer mit einer Medikamenteneinnahmepause für sämtliche Kopfschmerz-akutmedikation zu kombinieren.

Die in der Einleitung genannten Verhaltensregeln zur nichtmedikamentösen Prophylaxe haben immer Vorrang zu einer medikamentösen Vorbeugung und stellen die Basistherapie dar. Keinesfalls sollte die medikamentöse Prophylaxe als Ausrede herhalten, auf diese aktiven Maßnahmen zur Migränereduktion aus Bequemlichkeit zu verzichten.

Die ► **Aufklärung der Patienten** sollte insbesondere dann sorgfältig erfolgen, wenn eine Substanz außerhalb ihrer eigentlichen Zulassung zur Migräneprophylaxe eingesetzt wird und sich im Beipackzettel kein Hinweis auf die Migräne als Indikation findet. Andernfalls sind Complianceprobleme vorprogrammiert. Dies betrifft z. B. das Amitriptylin oder die Valproinsäure.

Fazit für die Praxis

In der täglichen Praxis muss für jeden Betroffenen in einem ersten Schritt überlegt werden, ob eine medikamentöse Prophylaxe überhaupt indiziert ist. Darauf folgt die meist komplexe Auswahl der individuell erfolgversprechendsten Substanz. Der dargestellte Behandlungsalgorithmus versteht sich als Schnittstelle zwischen den allgemeinen Therapieleitlinien und den konkreten Patientenbedürfnissen, sodass daraus praktikable Behandlungspfade für die individuelle Therapie abgeleitet werden können.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dipl. Psych. H. Göbel

Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzlinik Kiel
Heikendorfer Weg 9-27, 24149 Kiel
hg@schmerzlinik.de

Vermieden werden sollte eine Kombination von Substanzen mit ähnlichem Nebenwirkungspotenzial

► Topiramamat

Bei Medikamentenübergebrauch sollte eine medikamentöse Prophylaxe mit einer Medikamenteneinnahmepause für sämtliche Kopfschmerz-akutmedikation kombiniert werden

► Aufklärung der Patienten

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Die Autoren erhielten Vortragshonorare oder Forschungsunterstützung von folgenden Firmen: Allergan, Almirall-Prodesfarma, Astra-Zeneca, Bayer Vital, Berlin-Chemie, Bionorica, Fujisawa, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Hermal, Ipsen-Pharma, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Krewel-Meuselbach, Lichtwer, Menarini Pharma, Merz Pharmaceuticals, Minster Pharmaceuticals, MSD, Novartis, Pfizer, Pharmacia, Schaper und Brümmer, Schwarz-Pharma, Weber & Weber.

Literatur

1. Göbel H, Stolze H, Heinze A, Dworschak M (1996) Easy therapeutic management of sumatriptan-induced daily headache. *Neurology* 47(1):297–298
2. Evers S, May A, Fritsche G et al (2008) Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Nervenheilkunde* 27:933–949
3. Silberstein SD (2000) Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 26;55(6):754–762
4. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ et al (2009) Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia* 29(10):1021–1027

CME.springer.de
Zertifizierte Fortbildung für Ärzte

 Springer Medizin

CME.Tickets: Zertifizierte Fortbildung für alle!

Auf CME.springer.de stehen Ihnen über 300 jährlich wechselnde Fortbildungseinheiten aus über 30 Bereichen der Medizin zu Verfügung. Punkten Sie jetzt online auf CME.springer.de!

➤ 1. Teilnahmemöglichkeiten:

- kostenfrei im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- individuelle Teilnahme durch den Erwerb von CME.Tickets auf CME.springer.de.

➤ 2. CME.Ticket erwerben

- Auf CME.springer.de haben Sie 2 Möglichkeiten CME.Tickets zu erwerben:
- CME.Ticket bestellen: Klicken Sie auf *Bestellen* > *CME.Ticket* und erwerben Sie hier Ihre individuelle Teilnahmemöglichkeit

- CME.Ticket im Beitragsumfeld kaufen und einlösen: Sobald Sie an einem Beitrag außerhalb Ihres Abonnements teilnehmen möchten, erscheint der Hinweis *CME.Ticket bestellen*. Nach dem Erwerb des CME.Tickets können Sie an der gewünschten Fortbildungseinheit teilnehmen.

Punkten Sie online!

Bei Fragen hilft Ihnen unser Helpdesk gerne weiter: CME@springer.com

CME.springer.de

CME-Fragebogen

kostenfreie Teilnahme für Abonnenten

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: CME.springer.de
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Welche Aussage zur medikamentösen Migräneprophylaxe trifft zu?

- Mit der Markteinführung der Triptane hat die Bedeutung der medikamentösen Prophylaxe aus Sicht der Patienten zugenommen.
- Die medikamentöse Prophylaxe ersetzt nichtmedikamentöse Therapieverfahren wie Ausdauersport und Entspannungsverfahren.
- Ziel der medikamentösen Prophylaxe ist Attackenfreiheit.
- Nur für rezeptpflichtige Migräneprophylaktika konnte in kontrollierten Studien der Wirksamkeitsnachweis erbracht werden.
- Patienten mit leichten und seltenen Migräneattacken bedürfen keiner medikamentösen Migräneprophylaxe.

Welche Substanz zählt *nicht* zu den von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft empfohlenen Migräneprophylaktika?

- Pestwurz.
- Johanniskraut.
- CoEnzym Q10.
- Vitamin B.
- Magnesium.

Bei welchem Migräneprophylaktikum entspricht die Startdosis auch der Zieldosis?

- Metoprolol.
- Flunarizin.
- Amitriptylin.
- Topiramat.
- Valproinsäure.

Was zählt *nicht* zu den Indikationen für eine medikamentöse Migräneprophylaxe?

- Unzureichende Attackentherapie.
- Ausgeprägte Migräneuren.
- Zustand nach migränösem Hirninfarkt.
- Mindestens 1 Migräneattacke im Monat.
- Häufiges Auftreten langer Migräneattacken (Status migraenosus).

Welches Migräneprophylaktikum ist auch bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp effektiv?

- Metoprolol.
- Topiramat.
- Flunarizin.
- Valproinsäure.
- Amitriptylin.

Wann sollte eine effektive medikamentöse Migräneprophylaxe frühestens beendet werden?

- Nach 2 Monaten.
- Nach 4 Monaten.
- Nach 6 Monaten.
- Nach 12 Monaten.
- Gar nicht.

Welche blutdrucksenkende Substanz wird *nicht* zur medikamentösen Migräneprophylaxe empfohlen?

- Bisoprolol.
- Lisinopril.
- Candesartan.
- Telmisartan.
- Torasemid.

Welche Aussage zur Zieldosis pro Tag in der medikamentösen Migräneprophylaxe trifft *nicht* zu?

- Topiramat: 25–100 mg.
- Metoprolol: 50–200 mg.
- ASS: 1000 mg.
- Magnesium: 600 mg.
- Riboflavin: 400 mg.

Welche Aussage zu Migräneprophylaktika und dem Körpergewicht trifft *nicht* zu?

- Amitriptylin führt tendenziell eher zu einer Gewichtszunahme.
- Topiramat führt tendenziell eher zu einer Gewichtsabnahme.
- Flunarizin führt tendenziell eher zu einer Gewichtsabnahme.
- Valproinsäure führt tendenziell eher zu einer Gewichtszunahme.
- Riboflavin ist tendenziell eher gewichtsneutral.

Welche Aussage zu Migräneprophylaktikakombinationen trifft *nicht* zu?

- Es gibt kaum kontrollierte Studien zu Kombinationen von Migräneprophylaktika.
- Die Kombination von Amitriptylin und Flunarizin könnte zu einer verstärkten Gewichtszunahme führen.
- Magnesium könnte der obstipierenden Wirkung von Amitriptylin entgegenwirken.

- Die Kombination von Flunarizin und Topiramat könnte mit einem erhöhten Risiko einhergehen, Depressionen auszulösen.
- Flunarizin kann der sedierenden Wirkung von Amitriptylin entgegenwirken.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de



Mitmachen, weiterbilden und CME-Punkte sichern durch die Beantwortung der Fragen im Internet unter CME.springer.de