

Die medikamentöse Prophylaxe der Migräne

Schlüsselwörter

Migräneprophylaxe · Indikation · Regeln · Fehler · Substanzen · Stufenschema

Geänderter Stellenwert der medikamentösen Migräneprophylaxe.

Zusammenfassung

Die medikamentöse Migräneprophylaxe ist essentieller Bestandteil der Migränetherapie, insbesondere wenn aufgrund häufiger Migräneattacken die Entstehung von medikamenteninduzierten Kopfschmerzen droht. Treten trotz aller nichtmedikamentösen Bemühungen sieben oder mehr Migränetage im Monat auf, sollte eine medikamentöse Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. Bei der Auswahl der Prophylaktika ist nicht nur auf die Wirksamkeit, sondern auch auf die Verträglichkeit und Sicherheit bei langfristiger Einnahme zu achten. Wurden früher Migräneprophylaktika der 1., 2. und 3. Wahl unterschieden, die nacheinander in der vorgegebenen Reihenfolge bei einem Patienten erprobt werden sollten, orientiert sich die Auswahl der Prophylaktika heute nicht mehr an einem strengen Stufenschema, sondern vielmehr an der Lebenssituation der Patienten, einer evtl. vorhandenen Komorbidität und am individuellen Migränephänotyp. Die Arbeit gibt eine aktuelle Übersicht zur Auswahl, Wirksamkeit und Verträglichkeit der verschiedenen Migräneprophylaktika und deren klinischen Einsatz.

Mit der Einführung der Triptane zur Attackentherapie der Migräne hat sich der Stellenwert der medikamentösen Migräneprophylaxe verändert. Die große Bedeutung der vorbeugenden medikamentösen Therapie beruhte in der Vergangenheit auf der Tatsache, dass wirksame und ausreichend verträgliche Substanzen zur Attackenkupierung nicht ausreichend vorhanden waren. Primäres Ziel der Prophylaktika war es, die Zahl der Migräneattacken zu reduzieren. Die weiterhin auftretenden Migräneattacken mussten mangels effektiver oder verträglicher Akuttherapie dann jedoch meist durchlitten werden. Damit sahen sich die Betroffenen vor die Alternative gestellt, zwischen häufigen und unter Umständen schlecht behandelbaren Migräneattacken ohne medikamentöser Prophylaxe oder möglicherweise selteneren Migräneattacken mit medikamentöser Prophylaxe zu wählen. Die Entscheidung fiel in der Regel zugunsten der medikamentösen Prophylaxe. Als geringeres Übel mussten jedoch die Nebenwirkungen dieser medikamentösen Dauerbehandlung hingenommen werden – sofern nur die gewünschte Wirkung zu erreichen war.

© Springer-Verlag 2002

Prof. Dr. H. Göbel

Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzklinik Kiel, in Kooperation mit der Universität Kiel, Heikendorfer Weg 9–27, 24149 Kiel, E-Mail: kiel@Schmerzklinik.de

H. Göbel · A. Heinze

Prophylactic Drug Management of Migraine

Abstract

Migraine prophylaxis with drugs is still an essential part of migraine therapy. This is especially true for those patients with frequent migraines who are in danger of developing drug-induced headaches. Migraine prophylaxis should be taken in consideration in patients who suffer from 7 or more migraine days per month in spite of all non-pharmacological efforts. When choosing a prophylactic drug not only efficacy but tolerability and safety for long-term intake should be considered. Prophylactic drugs used to be classified as drugs of first, second and third choice. According to this step care model treatment was started with a drug of first choice and only in case of lack of efficacy or adverse events a drug of lower choice was selected. Today, in contrast to the traditional step care a stratified care is favored. Treatment is individualized based on an assessment of the patients' medical needs, on comorbidity, the migraine phenotype and most important the individual situation of the patient in life. The paper gives an overview of the efficacy and tolerability of drugs used in migraine prophylaxis.

Keywords

Migraine prophylaxis · Indication · Rules · Mistakes · Substances · Stratified care

Viele der heute noch empfohlenen Substanzen zur Prophylaxe der Migräne stammen aus dieser Zeit. Dazu zählen u. a. Methysergid (Komplikationen: pulmonale, perikardiale oder retroperitoneale Fibrosierungen) oder Flunarizin (Nebenwirkungen: Depressionen, Gewichtszunahme, Parkinsonoid). Das Ziel einer Verbesserung der Lebensqualität der Migränepatienten konnte letztlich häufig nur bedingt erreicht werden.

Heute haben sich die Bedürfnisse der Patienten grundlegend verändert. Steht einem Migränepatienten eine verträgliche und effektive Akutmedikation zur Verfügung, wird er einer vorbeugenden Behandlung, die mit einer relativ hohen Wahrscheinlichkeit mit Nebenwirkungen einhergeht und deren Wirkung auch noch unsicher ist, eher ablehnend gegenüber stehen. Dies gilt insbesondere, wenn man sich das übliche Wirksamkeitskriterium für medikamentöse Prophylaktika vor Augen hält, welches lediglich eine 50%ige Abnahme der Attackenzahl fordert. Eine Reduktion der Einnahmehäufigkeit eines wirksamen Triptans von 6 Tagen auf 3 Tage im Monat bei einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens an den übrigen 27 Tagen im Monat, wird heute erfahrungsgemäß und verständlicherweise von den Patientinnen und Patienten nicht als erstrebenswerter Erfolg angesehen.

Indikationen

Trotz bedeutender Fortschritte besteht in der heutigen Migränetherapie weiterhin die Notwendigkeit für medikamentöse Prophylaktika. Zum einen gibt es auch weiterhin Patienten, die vom Fortschritt der Triptane nicht profitieren können, weil bei

Nichtmedikamentöse Migräneprophylaxe

Vor diesem Hintergrund erklärt sich auch die zunehmende Bedeutung der nichtmedikamentösen Migräneprophylaxe, die einer medikamentösen Prophylaxe immer vorangehen sollte und auch eine eventuelle spätere medikamentöse Prophylaxe begleiten sollte. Übergeordnetes Ziel ist es, durch Ausschalten oder Reduzieren von Triggerfaktoren der Migräne deren Häufigkeit zu senken. Das Erlernen und das regelmäßige Anwenden von ▶ **Entspannungsverfahren** wie der progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson gehört hier ebenso dazu, wie die Anwendung von ▶ **verhaltensmedizinischen Verfahren** der Stressbewältigung. Von hoher Priorität ist auch eine ▶ **Rhythmisierung des Tagesablaufes**. Dies betrifft die regelmäßige Nahrungszufuhr zur Stabilisierung des Blutzuckerspiegels ebenso wie ein fester Tag/Nacht-Rhythmus – an Wochentagen wie am Wochenende.

- ▶ **Entspannungsverfahren**
- ▶ **Verhaltensmedizinische Verfahren**
- ▶ **Rhythmisierung des Tagesablaufes**

Tabelle 1

Indikationen und Ziele der medikamentösen Migräneprophylaxe

Indikation	Ziel	
Primär	Mindestens 7 Migränetage im Monat	Reduktion der Migränetage im Monat um 50%
Sekundär	Regelmäßiges Auftreten eines Status migraenosus	Verkürzung der einzelnen Attacken auf unter 72 h
	Unzureichende Behandlungsmöglichkeiten für die akute Migräneattacke	Abschwächung der einzelnen Attacke, damit sie einer Akuttherapie zugänglich wird
	Regelmäßiges Auftreten von subjektiv sehr belastenden Auren (Basilarismigräne, prolongierte Auren, familiäre hemiplegische Migräne)	Reduktion der Migräneattackenzahl und damit auch der Auren
	Einmaliger migränöser Hirninfarkt	Sekundärprophylaxe eines migränösen Hirninfarktes

► **Wichtigste Grundregel in der Migräneakuttherapie**

Kopfschmerzakutmedikation maximal an 10 Tagen/Monat.

► **Sekundäre Indikationen**

Mehr als 7 Migränetage im Monat sind die primäre Indikation für eine Migräneprophylaxe.

Ihnen entweder Kontraindikationen für die Einnahme vorliegen (z. B. eine koronare Herzkrankheit oder eine Basilarismigräne) oder sie zu der Minderheit von Patienten gehören, bei denen Triptane nicht wirksam oder nicht verträglich sind. Zum anderen, und dies ist ein entscheidendes Argument für die Migräneprophylaxe, besteht auch bei Einsatz von Triptanen das Risiko der Entstehung von medikamenteninduzierten Kopfschmerzen. Als ► **wichtigste Grundregel in der Migräneakuttherapie** gilt, dass die Einnahme von Kopfschmerzakutmedikation (Triptane wie Analgetika) maximal an 10 Tagen/Monat erfolgen sollte, in anderen Worten: an 20 Tagen/Monat sollte keine Migräneakutmedikation verwendet werden. Bestehen Migränebeschwerden an einem 11., 12. oder 13. Tag im Monat, muss der Patient diese Beschwerden ohne Akutmedikation durchstehen, will er nicht das Risiko der Entstehung von medikamenteninduzierten Kopfschmerzen eingehen. Folglich liegt das primäre Ziel der medikamentösen Migräneprophylaxe heute in der Reduktion der Tage, an denen Migränebeschwerden auftreten, um damit die Häufigkeit der Einnahme von – im Gegensatz zu früher meist wirksamer – Akutmedikation zu senken. Übergeordnetes Ziel ist das Verhindern der Entstehung von medikamenteninduzierten Kopfschmerzen. Damit ist für die Indikationsstellung zur Migräneprophylaxe weniger die Häufigkeit der Migräneattacken entscheidend als vielmehr die Zahl von Migränetagen im Monat. Die althergebrachte Regel, eine Prophylaxe bei mindestens 3 Migräneattacken im Monat zu empfehlen, sollte daher aufgegeben und statt dessen eine Häufigkeit von mehr als sieben Migränetagen im Monat als primäre Indikation gewählt werden. Andere, ► **sekundäre Indikationen** sind das regelmäßige Auftreten eines Status migraenosus sowie von Migräneattacken, die zwar an weniger als 7 Tagen im Monat bestehen, jedoch entweder einer Akuttherapie nicht zugänglich sind oder mit ausgeprägten, subjektiv sehr belastenden Auren einhergehen. Der Extremfall wäre die Sekundärprophylaxe eines migränösen Hirninfarktes (Tabelle 1).

Insgesamt ist im Vergleich zu Zeiten vor der Triptaneinführung der Leidensdruck der Betroffenen deutlich geringer und damit ist auch die Bereitschaft reduziert, Nebenwirkungen oder nur mäßige Erfolge einer medikamentösen Migräneprophylaxe hinzunehmen. Damit erhöht sich die Notwendigkeit, wirksame und gleichzeitig verträgliche Migräneprophylaktika auszuwählen.

Allgemeine Regeln

Eine medikamentöse Migräneprophylaxe ist notwendigerweise eine Dauertherapie. Aus Sicht des Migränepatienten ist eine solche Dauertherapie nur akzeptabel bei subjektiv guter Wirksamkeit mit gleichzeitig subjektiv guter Verträglichkeit. Darüber hinaus ist eine Unbedenklichkeit im Langzeiteinsatz Grundvoraussetzung. Hieraus

Tabelle 2

Häufige Fehler bei der medikamentösen Migräneprophylaxe

Verfehltes Behandlungsziel	Fehler
Effektivität	Vorliegen eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes, nicht einer Migräne Zu niedrige Dosis Zu kurze Einnahmedauer Behandlungsbeginn mit Migräneprophylaktika der 3. Wahl oder ineffektiven Substanzen Erwecken falscher Erwartung über die erreichbare Wirkung beim Patienten Verzicht auf den Einsatz von Kopfschmerzkalendern vor und während der Migräneprophylaxe
Verträglichkeit	Fehlende Aufklärung über Nebenwirkungen im Vorfeld Zu rasche Aufdosierung nach starrem Konzept Missachtung der Bedeutung möglicher Nebenwirkungen im individuellen Fall
Unbedenklichkeit bei Langzeiteinnahme	Ignorieren von Kontraindikationen oder Anwendungsbeschränkungen Einsatz von potenziell organschädigenden Substanzen als Prophylaktikum Einsatz von Substanzen, die medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerzen hervorrufen können

leiten sich allgemeine Regeln für die medikamentöse Migräneprophylaxe ab. Häufig gemachte Fehler sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Behandlungsziel „Effektivität“

Die medikamentöse Migräneprophylaxe ist ein spezifisches Verfahren zur Behandlung der Migräne – nicht von häufigen Kopfschmerzen generell. Insbesondere medikamenten-induzierte Kopfschmerzen bleiben praktisch unbeeinflusst. Hier ist die Medikamentenpause (drug holiday) Therapie der ersten Wahl. Anschließend ist das Einhalten einer Obergrenze von maximal 10 Tagen im Monat, an denen Medikamente zur Akuttherapie von Kopfschmerzen eingenommen werden, essentiell und eine medikamentöse Migräneprophylaxe meist unumgänglich. Abgesehen von wenigen Ausnahmen sind die eingesetzten Substanzen jedoch auch bei Vorliegen eines chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp oder eines Clusterkopfschmerzes ineffektiv. Eine medikamentöse Migräneprophylaxe hat damit nur bei tatsächlichem Vorliegen einer Migräne eine Erfolgsaussicht.

Neben der Auswahl der Substanz hängt die Effektivität einer medikamentösen Migräneprophylaxe entscheidend von der eingesetzten Dosis ab. Eine Unterdosierung ist der häufigste Grund für das Scheitern einer Prophylaxe. Medikamenten der 1. Wahl (s. u.) ist der Vorrang zu geben, da hier die angestrebten, meist höheren Dosierungen am ehesten erreicht und auch beibehalten werden.

Der Wirkeintritt von Migräneprophylaktika ist deutlich verzögert. Meist verstreichen 2–8 Wochen, bis es zu einer merklichen Abnahme der Migränehäufigkeit kommt. Die Beurteilung der Effektivität einer Substanz sollte daher erst nach 8–12 Wochen erfolgen.

Es gibt praktisch keine Untersuchungen darüber, wie lange eine Migräneprophylaxe fortgeführt werden sollte. Eine kurze Einnahme über wenige Wochen führt jedoch in der Regel zu keiner anhaltenden Wirkung. Empfohlen werden meist Zeiträume von 6–9 Monaten.

Eine Migräneprophylaxe führt in der Regel zu keiner kompletten Migrärefreiheit; lediglich die Pausen zwischen den Attacken werden länger. Hierüber muss der

Eine medikamentöse Migräneprophylaxe hat nur bei tatsächlichem Vorliegen einer Migräne Erfolgsaussicht.

Eine Unterdosierung ist der häufigste Grund für das Scheitern einer Prophylaxe.

Beurteilung der Effektivität erst nach 8–12 Wochen.

Tabelle 3

**Substanzen zur medikamentöse Migräneprophylaxe.
Vergleich von Therapieempfehlungen in Deutschland und USA**

	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft [19]	Quality Standards Subcommittee der American Academy of Neurology (Auszüge) [62]
1. Wahl	Auswahlkriterium <i>nicht</i> definiert. Für aufgeführte Substanzen der 1. Wahl ist die positive Aussage zur Wirksamkeit entsprechend den Kriterien der evidence based medicine gut belegt: Metoprolol, Propanolol, Flunarizin	<i>Durch Studien belegt:</i> Nachgewiesene hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit: Amitriptylin, Valproinsäure, Propanolol, Timolol, Fluoxetin (Racemat), Gabapentin
2. Wahl	Auswahlkriterium <i>nicht</i> definiert. Für aufgeführte Substanzen der 2. Wahl ist die Wirksamkeit entsprechend den Kriterien der evidence based medicine zum Teil nicht sicher belegt: Valproinsäure, Naproxen, Acetylsalicylsäure, Lisurid, Pizotifen, Dihydroergotamin, Magnesium, Cyclandelat	<i>Durch Studien belegt:</i> Geringere Wirksamkeit und gute Verträglichkeit: Atenolol, Metoprolol, Nadolol, Nimodipine/Verapamil, Acetylsalicylsäure, Naproxen + andere NSAR, Magnesium, Vitamin B2, Tanacetum parthenium
3. Wahl	–	<i>Subjektiver Eindruck, nicht durch Studien ausreichend belegt:</i> Wirksam und gut verträglich: Doxepin/Imipramin/Nortriptylin, Paroxetin/Sertralin/Venlafaxin/Fluvoxamin, Ibuprofen, Diltiazem, Tiagabin, Topiramid
4. Wahl	–	<i>Durch Studien belegt:</i> Nachgewiesene hohe Wirksamkeit aber häufige oder schwere Nebenwirkungen, Sicherheitsbedenken: Methysergid

Patient aufgeklärt sein, damit er nicht bei Auftreten der nächsten Migräneattacke nach Beginn einer Prophylaxe diese aufgrund scheinbar mangelnder Wirksamkeit abbricht. Vor Behandlungsbeginn sollte ein realistisches Behandlungsziel mit dem Patienten besprochen werden. Am besten lässt sich das Erreichen eines solchen Behandlungsziels (z. B. eine Abnahme der Migränetage im Monat um 50%) überprüfen, wenn vor Beginn der Prophylaxe bereits über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen die spontane Migränehäufigkeit dokumentiert wurde und diese ► **Dokumentation** während der gesamten Behandlung weitergeführt wird.

Behandlungsziel „Verträglichkeit“

Während bei einigen Migräneprophylaktika die Zieldosis sofort eingesetzt werden kann (Cyclandelat, Magnesium, Flunarizin), ist bei den meisten Substanzen eine vorsichtige und langsame Aufdosierung erforderlich, um Nebenwirkungen zu minimieren. Die Geschwindigkeit der Aufdosierung sollte dabei individuell angepasst erfolgen. Starre Schemata führen erfahrungsgemäß zu schlechterer Compliance seitens der Betroffenen. Für Betarezeptorenblocker, trizyklische Antidepressiva oder auch Valproinsäure sollten mehrere Wochen für die Aufdosierung vorgesehen werden.

Patienten sollten über die zu erwartenden Nebenwirkungen im Vorfeld der Einnahme aufgeklärt sein, auch um die Dosierung evtl. anpassen zu können. Unangenehme Überraschungen werden selten toleriert.

Über Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen hinaus muss das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzen bei der Wahl der Prophylaxe individuell berücksichtigt werden. Dies betrifft nicht nur die häufige Frage des Einsatzes

► Dokumentation

Bei den meisten Substanzen ist eine vorsichtige und langsame Aufdosierung erforderlich, um Nebenwirkungen zu minimieren

Patienten über die zu erwartenden Nebenwirkungen im Vorfeld aufklären.

► Kontraindikationen

Tabelle 4

Bevorzugte Medikamentenauswahl in der Migräneprophylaxe in Abhängigkeit von der individuellen Patientensituation

Begleitmerkmale	Bevorzugte Auswahl
Migräne + Bluthochdruck	Betarezeptorenblocker, Lisinopril
Migräne + KAK	Calcium-Antagonist
Migräne + Stress	Betarezeptorenblocker, trizyklische Antidepressiva
Migräne + Depression	Trizyklische Antidepressiva
Migräne + Schlaflosigkeit	Trizyklische Antidepressiva
Migräne + Kopfschmerz vom Spannungstyp	Trizyklische Antidepressiva
Migräne + Untergewicht	Trizyklische Antidepressiva, Pizotifen, Flunarizin
Migräne + Übergewicht	Lisinopril, Topiramal
Migräne + Epilepsie	Valproinsäure, Topiramal
Migräne + Überempfindlichkeit für Nebenwirkungen	Extr. Rad. Petasisis spissum (Pestwurz), Cyclandelat, Magnesium
Migräne + Schlaganfall	Acetylsalicylsäure
Migräne + Wadenkrämpfe	Magnesium
Migräne + Obstipation	Magnesium
Migräne + kraniozervikale Dystonie	Botulinum Toxin A

von Betarezeptorenblockern bei Patienten mit arterieller Hypotension, sondern auch z. B. den Einsatz appetitsteigernder Substanzen (Flunarizin, Valproinsäure, trizyklische Antidepressiva) bei bestehender Adipositas.

Ist die Indikation Migräne im Beipackzettel nicht aufgeführt, sollten die Patienten im Vorfeld auf diese Tatsache hingewiesen werden. Aufklärung ist jedoch auch sinnvoll, wenn Patienten mit Substanzen behandelt werden sollen, die zwar für die Migränebehandlung zugelassen sind, deren primäres Anwendungsgebiet jedoch ein ganz anderes ist (z. B. Antihypertensiva, Antikonvulsiva). Damit können Irritationen seitens der Patienten vermieden werden.

Behandlungsziel „Unbedenklichkeit bei Langzeiteinnahme“

Wie bereits erwähnt, sind ► **Kontraindikationen** und Anwendungsbeschränkungen beim Einsatz von Migräneprophylaktika unbedingt zu beachten. Darüber hinaus kommen in der Migräneprophylaxe jedoch auch Substanzen zum Einsatz, die trotz Einhaltens aller Anwendungsvorschriften potenziell bleibende Gesundheitsschäden hervorrufen können. Da es sich bei der Migräne um eine Erkrankung handelt, die mit der seltenen Ausnahme des migränösen Infarktes selbst zu keiner Organschädi-

Tabelle 5

Zu vermeidende Medikamentenauswahl in der Migräneprophylaxe in Abhängigkeit von der individuellen Patientensituation

Begleitmerkmale	Vermeiden
Migräne + Epilepsie	Trizyklische Antidepressiva
Migräne + Depression	Betarezeptorenblocker, Flunarizin
Migräne + hohes Alter/Herzerkrankungen	Trizyklische Antidepressiva
Migräne + Übergewicht	Trizyklische Antidepressiva, Pizotifen, Flunarizin
Migräne + Asthma	Betarezeptorenblocker
Migräne + Leistungssport	Betarezeptorenblocker
Migräne + Psoriasis	Betarezeptorenblocker
Migräne + hohe Konzentration und Denkleistung	Trizyklische Antidepressiva, Betarezeptorenblocker
Migräne + Lebererkrankung	Valproinsäure

Tabelle 6

Migräneprophylaktika für die klinische Praxis: Betarezeptorenblocker und Kalziumantagonisten**Betarezeptorenblocker**

Metoprolol	Einstufung: 1. Wahl, Effektivität: 1, Verträglichkeit: 3	Erhaltungsdosis: 100–200 mg	Kontraindikationen: Asthma bronchiale, Herzinsuffizienz, ausgeprägte Hypotonie, Bradykardie <50/min, AV-Block II/III,	Nebenwirkungen: Müdigkeit, Schwindel, Schlafstörungen mit Alpträumen, Kältegefühl in den Gliedmaßen, -Bradykardie, - unerwünschte Blutdrucksenkung, seltener Potenzstörungen, selten depressive Verstimmungen
Propranolol	Einstufung: 1. Wahl, Effektivität: 1, Verträglichkeit: 3	Erhaltungsdosis: 80–240 mg	Sick-Sinus-Syndrom, periphere Durchblutungsstörung. Anwendungs- beschränkungen: Diabetes, Psoriasis in der (Familien)anamnese, Leberinsuffizienz	

Kalziumantagonisten

Flunarizin	Einstufung: 2. Wahl, Effektivität: 1, Verträglichkeit: 4	Erhaltungsdosis: 5–10 mg	Kontraindikationen: Morbus Parkinson, Störungen des extrapyramidalen Systems in der Anamnese, akute Phase eines zerebralen Insults, depressive Syndrome in der Anamnese	Nebenwirkungen: Häufig Müdigkeit und Benommenheit, häufig ausgeprägte Gewichtszunahme, seltener depressive Verstimmung, seltener extrapyramidalmotorische Symptome, wie Bradykinesie, Rigidität, Akinesie, Tremor, orofaziale Dyskinesie und Akathisie
Cyclandelat	Einstufung: 2. Wahl, Effektivität: 4, Verträglichkeit: 1	Erhaltungsdosis: 1200–1600 mg	Kontraindikationen: Akute Phase eines zerebralen Insults	Nebenwirkungen: Sehr selten Exantheme oder Kribbelparästhesien

Einstufung Die Einstufung in Substanzen der 1., 2. oder 3. Wahl erfolgte entsprechend der Verträglichkeit und Effektivität unter Berücksichtigung der Studienlage und der eigenen praktischen Erfahrung. Verträglichkeit 1 sehr gut, 2 gut, 3 befriedigend, 4 ausreichend, 5 mangelhaft. Einteilung nach Studienlage und praktischer Erfahrung. Effektivität 1 sehr gut, 2 gut, 3 befriedigend, 4 ausreichend, 5 mangelhaft. Einteilung nach Studienlage und praktischer Erfahrung

Substanzen, deren Dauereinnahme zur Entstehung von medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen führen kann, sind grundsätzlich nicht für eine Migräneprophylaxe geeignet.

Bisher steht keine Substanz zur Verfügung, die zuverlässig das Auftreten von Migräneattacken verhindern kann.

Eine Attackenreduktion um 50% wird auch bei den effektivsten Substanzen nur bei ca. 60% der Studienteilnehmer erreicht.

gung führt, ist eine solche Komplikation durch eine medikamentöse Behandlung letztlich nicht akzeptabel. Methysergid kann zu irreversiblen Fibrosierungen führen, Valproinsäure kann eine hepatotoxische und teratogene Wirkung aufweisen. Der Einsatz dieser Substanzen muss daher trotz guter Wirksamkeit wohl überlegt sein und sollte als Ultima ratio aufgefasst werden.

Substanzen, deren Dauereinnahme zur Entstehung von medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen führen kann, sind grundsätzlich nicht für eine Migräneprophylaxe geeignet. Hierzu zählen nichtsteroidale Antiphlogistika ebenso wie Ergotalkaloide – auch wenn bei deren Einsatz vorübergehend die Migränehäufigkeit zunächst abnehmen kann. Bei diesen Substanzklassen besteht zusätzlich noch das Risiko der Entstehung einer Analgetikanephropathie bzw. eines Ergotismus.

Auswahl der Migräneprophylaktika

Die Therapieempfehlungen für die Behandlung der akuten Migräneattacke unterscheiden sich international nur wenig. Kontrollierte Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Akuttherapeutika sind verhältnismäßig einfach durchzuführen und die Ergebnisse sind problemlos von Land zu Land übertragbar. Entscheidend für die Uniformität der Empfehlungen ist jedoch auch, dass in der Akuttherapie unbestritten hochwirksame Substanzen zur Verfügung stehen. Damit können eindeutige „harte“ Effektivitätsparameter wie z. B. Schmerzfreiheit innerhalb von 2 h zum Wirksamkeitsvergleich in Studien gewählt werden.

Bei der medikamentösen Prophylaxe ist die Sachlage weniger eindeutig. Bisher steht keine Substanz zur Verfügung, die zuverlässig das Auftreten von Migräneattacken verhindern kann. Die Wirksamkeitsparameter tragen dieser Tatsache Rechnung. Der gebräuchlichste Parameter ist daher nicht – wie naheliegend – das Erreichen von Attackenfreiheit, sondern lediglich eine Attackenreduktion um 50%. Auch dieser Zielwert wird bei den effektivsten Substanzen im optimalen Fall bei nur ca. 60% der Studienteilnehmer erreicht. Kontrollierte Studien in der Migräneprophylaxe sind notwendiger-

Tabelle 7

Migräneprophylaktika für die klinische Praxis: Antidepressiva und Serotoninrezeptorantagonisten

Antidepressiva

Amitriptylin	Einstufung: 2. Wahl, Effektivität: 2, Verträglichkeit: 4	Erhaltungsdosis: 50–75 mg	Kontraindikationen: Engwinkelglaukom, akutes Harnverhalten, Pylorusstenose, paralytischer Ileus, Vergrößerung der Prostata mit Restharnbildung, schwere Überleitungsstörungen (Schenkelblock, AV-Block 3. Grades). Anwendungsbeschränkungen: Vorgeschädigtes Herz, schwere Leberfunktionsstörungen, erhöhte zerebrale Krampfbereitschaft, Vergrößerung der Prostata ohne Restharnbildung, schwere Nierenschäden, Störungen der Blutbildung, Leukopenie in der Anamnese	Nebenwirkungen: Häufig sind Sedierung, Mundtrockenheit, Obstipation, Tachykardie, Gewichtszunahme. Seltener sind Schwindel, orthostatische Regulationsstörungen, Akkommodationsstörungen, Leberfunktionsstörungen, Erregungsleitungsstörungen, Muskelzittern, Glaukomauslösung, Miktionsstörungen, sexuelle Störungen
--------------	--	------------------------------	---	---

Serotoninrezeptorantagonisten

Pizotifen	Einstufung: 3. Wahl, Effektivität: 3, Verträglichkeit: 3	Erhaltungsdosis: 3-mal 0,5 mg	Kontraindikationen: Engwinkelglaukom, akuter Harnverhalt	Nebenwirkungen: Müdigkeit, Appetitsteigerung mit deutlicher Gewichtszunahme
-----------	--	----------------------------------	--	---

Einstufung Die Einstufung in Substanzen der 1., 2. oder 3. Wahl erfolgte entsprechend der Verträglichkeit und Effektivität unter Berücksichtigung der Studienlage und der eigenen praktischen Erfahrung. Verträglichkeit 1 sehr gut, 2 gut, 3 befriedigend, 4 ausreichend, 5 mangelhaft. Einteilung nach Studienlage und praktischer Erfahrung. Effektivität 1 sehr gut, 2 gut, 3 befriedigend, 4 ausreichend, 5 mangelhaft. Einteilung nach Studienlage und praktischer Erfahrung

Tabelle 8

Migräneprophylaktika für die klinische Praxis: Antikonvulsiva

Antikonvulsiva

Valproat	Einstufung: 3. Wahl, Effektivität: 1, Verträglichkeit/ Unbedenklichkeit: 4	Erhaltungsdosis: 500–600 mg	Kontraindikationen: Schwangerschaft, Lebererkrankungen in der Anamnese, manifeste schwerwiegende Leber- und Pankreasfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäuretherapie bei Geschwistern, Porphyrinen. Anwendungsbeschränkungen: Blutgerinnungsstörungen, Knochenmarkschädigungen, Hypoproteinämie, Niereninsuffizienz, metabolische Erkrankungen (Enzymopathien), systemischer Lupus erythematodes, gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure mit Valproinsäure (besonders bei Säuglingen und Kleinkindern)	Nebenwirkungen (u. a.): Passagerer Haarausfall, Parästhesien, Tremor, Schläfrigkeit, erhöhter Appetit bzw. Appetitlosigkeit, Gewichtszu- oder -abnahme, Übelkeit, Magenschmerzen, Blutbildveränderungen (z. B. Leukopenie, Thrombopenie), sehr selten schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson- und Lyell-Syndrom), sehr selten schwerwiegende bis tödlich verlaufende Leberfunktionsstörungen
----------	---	--------------------------------	--	---

Einstufung Die Einstufung in Substanzen der 1., 2. oder 3. Wahl erfolgte entsprechend der Verträglichkeit und Effektivität unter Berücksichtigung der Studienlage und der eigenen praktischen Erfahrung. Verträglichkeit 1 sehr gut, 2 gut, 3 befriedigend, 4 ausreichend, 5 mangelhaft. Einteilung nach Studienlage und praktischer Erfahrung. Effektivität 1 sehr gut, 2 gut, 3 befriedigend, 4 ausreichend, 5 mangelhaft. Einteilung nach Studienlage und praktischer Erfahrung

weise komplex. Es sind zum einen zwangsläufig Langzeitstudien. Sie sind sowohl für den Patienten, der kontinuierlich Tagebuch führen muss, als auch für den Untersucher aufwendig. Aufgrund der relativ geringen Wirksamkeit und meist eher schlechten Wirksamkeit sind Studienabbrüche häufig und ausreichende Fallzahlen schwer erreichbar.

Ein besonderes Problem stellt der wissenschaftlich unumgängliche Einsatz von Placebos dar. In einer placebokontrollierten Akutstudie kann der Patient bei fehlender Wirksamkeit nach kurzer Zeit auf ein Ersatzmedikament ausweichen. Die mögliche Einnahme eines Placebos wird daher von den Patienten meist toleriert, zumal sich die Studie in der überwiegenden Zahl der Fälle nur auf eine bis maximal 3 Mi-

Tabelle 9

Migräneprophylaktika für die klinische Praxis: NSAR

Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antiphlogistika

Acetylsalicylsäure	Einstufung: Sonderindikation migränöser Infarkt, Basilarismigräne, prolongierte Auren, Effektivität: 4, Verträglichkeit: 2	Erhaltungsdosis: 300 mg	Kontraindikationen: Hämorrhagische Diathese, Magen-Darm-Ulzera. Anwendungsbeschränkungen: Analgetika-intoleranz, Analgetikaasthma, allergische Diathese (z. B. Hautreaktionen, Juckreiz od. Nesselfieber), Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, vorgeschädigte Nieren, schwere Leberfunktionsstörungen, gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Acetylsalicylsäure besonders bei Säuglingen und Kleinkindern, Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen (Reye-Syndrom)	Nebenwirkungen (u. a.): Gastrointestinale Beschwerden (Magen-schmerzen, Magenblutungen und Magenerosionen), Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen, Bronchospasmus, Analgetikaasthma), Kopfschmerzen, Schwindel, Tinnitus, Sehstörungen, Somnolenz
Naproxen	Einstufung: Sonderindikation Kurzzeitprophylaxe, menstruelle Migräne, Effektivität: 4, Verträglichkeit: 3	Erhaltungsdosis: 2-mal 500 mg	Kontraindikationen: s. Acetylsalicylsäure. Anwendungsbeschränkungen: s. Acetylsalicylsäure, systemischer Lupus erythematodes sowie Mischkollagenosen	Nebenwirkungen: s. Acetylsalicylsäure, Vaskulitis, Photodermatitis

Einstufung Die Einstufung in Substanzen der 1., 2. oder 3. Wahl erfolgte entsprechend der Verträglichkeit und Effektivität unter Berücksichtigung der Studienlage und der eigenen praktischen Erfahrung. Verträglichkeit 1 sehr gut, 2 gut, 3 befriedigend, 4 ausreichend, 5 mangelhaft. Einteilung nach Studienlage und praktischer Erfahrung. Effektivität 1 sehr gut, 2 gut, 3 befriedigend, 4 ausreichend, 5 mangelhaft. Einteilung nach Studienlage und praktischer Erfahrung

Tabelle 10

Migräneprophylaktika für die klinische Praxis: Andere Substanzen

Magnesium	Einstufung: Sonderindikation Schwangerschaft, Kombination, Effektivität: 4, Verträglichkeit: 1	Erhaltungsdosis: 300–600 mg	Kontraindikationen: Keine	Nebenwirkungen (u. a.): Breiiger Stuhl, Durchfälle
Extr. Rad. Petasit. spiss. (Pestwurz)	Einstufung: 2. Wahl, Effektivität: 3, Verträglichkeit: 1	Erhaltungsdosis: 2-mal 75 mg	Kontraindikationen: Lebererkrankungen in der Anamnese	Nebenwirkungen (u. a.): Aufstoßen, Einzelfall: cholestatische Hepatitis

Einstufung Die Einstufung in Substanzen der I., II. oder III. Wahl erfolgte entsprechend der Verträglichkeit und Effektivität unter Berücksichtigung der Studienlage und der eigenen praktischen Erfahrung. Verträglichkeit 1 sehr gut, 2 gut, 3 befriedigend, 4 ausreichend, 5 mangelhaft. Einteilung nach Studienlage und praktischer Erfahrung. Effektivität 1 sehr gut, 2 gut, 3 befriedigend, 4 ausreichend, 5 mangelhaft. Einteilung nach Studienlage und praktischer Erfahrung

► Placebokontrollierte Vergleichsstudien
► Selektionsfehler

grüneattacken erstreckt. Die Teilnahme an einer placebokontrollierten Prophylaxestudie hingegen bedeutet für einen Teil der Patienten die Einnahme eines Placebos über Monate, ohne Möglichkeit einer vorbeugenden Ausweichmedikation. Hierzu sind Patienten nur bedingt bereit. Die Folge sind einerseits Studien mit geringen Fallzahlen und damit auch geringer Aussagekraft.

Gerade für ► **placebokontrollierte Vergleichsstudien** zwischen verschiedenen Prophylaktika, die sich in ihrer Effektivität weniger unterscheiden, wären jedoch größere Fallzahlen wichtig. Zum anderen sind durch die Auswahl der Patienten bedingt ► **Selektionsfehler** kaum zu vermeiden. In placebokontrollierten Studien mit potenziell nebenwirkungsträchtigen aber auch potentiell effektiven Substanzen finden sich überproportional viele Patienten mit überdurchschnittlich häufigen, schweren und langen Attacken. Herkömmliche Prophylaktika waren im Vorfeld bereits nicht ausreichend wirksam – kurz, es handelt sich um die sog. Problempatienten in spezialisierten Kopfschmerzbehandlungszentren. Die Studienergebnisse der Substanzen werden in diesem Fall schlechter ausfallen, als wenn der durchschnittliche Patient behandelt

► Therapieempfehlungen

Anscheinend nicht effektiv sind aber Betarezeptorenblocker nicht intrinsischer sympathikomimetischer Aktivität.

- Gute Verträglichkeit in der Langzeiteinnahme
- Kontraindikationen
- Anwendungsbeschränkungen

worden wäre. Im Gegensatz dazu werden voraussichtlich gut verträgliche, potenziell jedoch eher weniger wirksame Medikamente häufig außerhalb der spezialisierten Zentren an Patienten getestet, die in geringerem Maße von Migräne betroffen sind, was Häufigkeit und Intensität der Attacken angeht. Hier fallen die Studienergebnisse dann relativ gesehen zu gut aus. Die Folge dieser Selektionsfehler ist, dass auf dem Papier letztlich alle Prophylaktika im Placebovergleich ungefähr gleich wirksam sind. Erst in der Praxis zeigen sich dann die wahren Effektivitätsunterschiede. Zu vermeiden wäre dies letztlich nur durch Vergleichsstudien der verschiedenen Prophylaktika untereinander – Studien, die aus den o. a. Gründen meist fehlen. Ein Ranking der verschiedenen Migräneprophylaktika ist damit gezwungenerweise in einem beträchtlichen Maße subjektiv, womit die Unterschiede auch in offiziellen Therapieempfehlungen zu erklären sind. In Tabelle 3 sind exemplarisch die derzeit gültigen ► **Therapieempfehlungen** der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft und des Quality Standards Subcommittee der American Academy of Neurology aus dem Jahre 2000 aufgeführt.

Bei der Vorstellung der Substanzen im Detail finden sich am ärztlichen Alltag ausgerichtete Erläuterungen, aus denen sich letztlich das praktische Vorgehen der Autoren ergibt. Die Auswahl der Prophylaktika orientiert sich im Einzelfall heute nicht mehr an einem hierarchischem Stufenschema sondern vielmehr an der Lebenssituation der Patienten, einer evtl. vorhandenen Komorbidität und am individuellen Migränephänotyp (Tabellen 4 und 5). In den Tabellen 6, 7, 8, 9, 10 sind Wirksamkeit und Verträglichkeit der einzelnen Prophylaktika differenziert. Die Bewertung erfolgt dabei von sehr gut (1) bis mangelhaft (5). Zusätzlich werden weitere Substanzen vorgestellt, die gegenwärtig im Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses stehen, bei denen jedoch eine abschließende Bewertung noch aussteht.

Betarezeptorenblocker

In placebokontrollierten Studien konnte eine migräneprophylaktische Wirksamkeit für Propranolol [13, 18, 22, 23, 37, 38, 44, 52, 55, 57, 61, 74, 78, 79], Metoprolol [3, 29, 30, 37, 52, 68, 73, 75, 77], Timolol [65, 74], Nadolol [55] und Atenolol [36, 61] nachgewiesen werden (Tabelle 6). In Deutschland hat sich weitestgehend der Einsatz von Metoprolol und Propranolol etabliert. Der Wirkmechanismus der Betarezeptorenblocker ist nicht bekannt. Wirksam sind sowohl nichtselektive β -Rezeptorenblocker (z. B. Propranolol) als auch selektive β_1 -Rezeptorenblocker (z. B. Metoprolol). Anscheinend nicht effektiv sind aber Betarezeptorenblocker mit intrinsischer sympathikomimetischer Aktivität (z. B. Pindolol, Acebutolol [49], Alprenolol). Die Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit, hauptsächlich durch die Lipophilie definiert, spielt hingegen eine untergeordnete Rolle. So überwindet das im Vergleich zu anderen Betarezeptorenblockern hydrophilere Atenolol die Bluthirnschranke nur schlecht und ist trotzdem migräneprophylaktisch wirksam. Ein Effektivitätsunterschied zwischen verschiedenen Betarezeptorenblockern konnte in den durchgeführten Studien nicht festgestellt werden.

Die erforderlichen Dosierungen, um eine im Vergleich zu Placebo signifikant bessere Wirkung zu erzielen, sind relativ hoch. Während sich Metoprolol bei einer täglichen Erhaltungsdosis von 200 mg durchgehend Placebo überlegen zeigte, war das Ergebnis bei 100 mg noch uneinheitlich. Für Propranolol beginnt vergleichbar die wirksame Dosis bei 80 mg, wohingegen der zuverlässige Wirkungsbereich bei 160–240 mg liegt. Für die Praxis bedeutet dies, dass zunächst eine tägliche Dosis von 100 mg Metoprolol bzw. 80 mg Propranolol angestrebt werden sollte. Bei fehlender Wirksamkeit und guter Verträglichkeit sollte dann eine Aufdosierung auf 200 mg für Metoprolol bzw. 160 mg bei Propranolol erfolgen. Erst wenn bei diesen Dosierungen keine Attackenreduktion zu erreichen ist, muss die jeweilige Substanz im individuellen Fall als nicht wirksam angesehen werden.

Der Rang der Betarezeptorenblocker in der Migräneprophylaxe beruht nicht nur auf ihrer Wirksamkeit, sondern auch auf ihrer relativ ► **guten Verträglichkeit in der Langzeiteinnahme**. Die wichtigsten ► **Kontraindikationen** sind Asthma bronchiale, Herzinsuffizienz, ausgeprägte Hypotonie, Bradykardie unter 50 Schläge/min, AV-Block II. oder III. Grades, Sinusknotenerkrankungen und fortgeschrittene periphere Durchblutungsstörungen. Zu ► **Anwendungsbeschränkungen** zählen Diabetes mit

► **Nimodipin**
► **Verapamil**

In der Therapieempfehlung der DMKG nicht empfohlen

► **Flunarizin**

Vergleichbare Wirkung mit Propanolol jedoch ungünstiges Nebenwirkungsprofil.

► **Cyclandelat**

Hervorragende Verträglichkeit aber geringe Wirksamkeit.

schwankenden Blutzuckerwerten, Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese und schwere Leberinsuffizienz.

Werden diese Anwendungsbeschränkungen beachtet, ist die Verträglichkeit bei Migränepatienten auch bei den angestrebten Zieldosierungen meist gut. Am häufigsten geklagt wird über zentralnervöse Störungen (Müdigkeit, Schwindel, Schlafstörungen mit Alpträumen, seltener auch depressive Verstimmungen), Kältegefühl in den Gliedmaßen, Bradykardie und unerwünschte Blutdrucksenkung, während Potenzstörungen eher selten sind. Für die Verträglichkeit entscheidend ist eine langsame Aufdosierung über mehrere Wochen hinweg, z. B. wöchentliche Steigerung um 50 mg bei Metoprolol bzw. um 40 mg bei Propanolol. Die Einnahme kann auf ein oder 2 Tagesdosen verteilt werden. Bei Schlafstörungen empfiehlt sich eher eine morgendliche Einmalgabe eines retardierten Präparates, bei orthostatischen Problemen hingegen eine abendliche Einmalgabe. Die Betarezeptorenblocker Metoprolol und Propanolol sind in Deutschland zur Migräneprophylaxe zugelassen.

Kalziumantagonisten

Die Kalziumantagonisten ► **Nimodipin** [4, 7, 31] und ► **Verapamil** [45, 66] werden in den Therapieempfehlungen der American Academy of Neurology als Substanzen der 2. Wahl aufgeführt, während sie in der Therapieempfehlung der DMKG nicht empfohlen werden (Tabelle 6). Für beide Substanzen existiert kein ausreichender wissenschaftlicher Effektivitätsnachweis. In den wenigen veröffentlichten kontrollierten Studien waren die Fallzahlen gering, die Ergebnisse uneinheitlich. Wenn überhaupt ist die Wirkung nur gering ausgeprägt.

Im Gegensatz hierzu ist die Effektivität des Kalziumantagonisten ► **Flunarizin** [14, 22, 29, 41, 43, 44, 68, 71] in der Migräneprophylaxe unbestritten. Der Wirkmechanismus ist unklar, da Flunarizin verschiedenste Neurotransmitter beeinflusst. Zusätzlich zum Effekt an Kalziumrezeptoren ist auch eine antagonistische Wirkung u. a. an Dopamin-, Histamin- und Serotoninrezeptoren bekannt.

In Vergleichsstudien mit Propanolol zeigte Flunarizin eine vergleichbare Wirkung. Die wirksamen Dosierungen lagen bei 5 und 10 mg. Eine langsame Aufdosierung ist im Allgemeinen nicht erforderlich. Flunarizin wird in den Empfehlungen der American Academy of Neurology nicht aufgeführt, da die Substanz in den USA nicht erhältlich ist. In Deutschland wurde Flunarizin aufgrund der guten Wirksamkeit als Substanz der 1. Wahl eingestuft.

Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils wird Flunarizin jedoch in der Praxis weit seltener eingesetzt als z. B. Betarezeptorenblocker. Es gilt als Ausweichsubstanz bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen oder schlechter Verträglichkeit von Betarezeptorenblockern, bzw. bei deren Ineffektivität. Kontraindikationen für den Einsatz von Flunarizin sind das Vorliegen eines Morbus Parkinson, in der Vorgeschichte aufgetretenen Störungen des extrapyramidalen Systems, die akute Phase eines zerebralen Insults, sowie anamnestisch bekannte depressive Syndrome. Die typischen Nebenwirkungen sind Benommenheit, Müdigkeit sowie eine deutliche Gewichtszunahme mit oder ohne erhöhtem Appetit. Seltener, aber schwerwiegend, sind bei Langzeitanwendung depressive Verstimmungen, insbesondere bei Frauen mit Depression in der Vorgeschichte, sowie extrapyramidalmotorische Symptome, wie Bradykinesie, Rigidität, Tremor, orofaziale Dyskinesie, Akinesie und Akathisie.

► **Cyclandelat** [18, 20, 23, 46], ein weiterer Kalziumantagonist, wird in Deutschland deutlich häufiger als Flunarizin eingesetzt. Den häufigen Einsatz und die Einstufung als Substanz der 2. Wahl in Deutschland verdankt Cyclandelat mehr der hervorragenden Verträglichkeit als einer guten Wirksamkeit. In neueren kontrollierten Studien mit größeren Fallzahlen zeigte sich Cyclandelat gegenüber Placebo nicht signifikant überlegen. In älteren Untersuchungen, bei denen Flunarizin bzw. Propanolol zum Vergleich herangezogen wurden, fanden sich jedoch signifikant positive Effekte, die der Wirkung der Vergleichssubstanz entsprachen. Empirisch bewährt hat sich die Kombination mit Magnesium. Beides sind relativ milde Prophylaktika mit einer sehr guten Verträglichkeit. Sind Prophylaktika mit höherer Effektivität nicht verträglich oder kontraindiziert, bietet sich ein Versuch mit dieser Kombination an.

Die Studienlage belegt aus der Gruppe der Antidepressiva lediglich für Amitriptylin eine Wirksamkeit.

► Amitriptylin

Amitriptylin ist in Deutschland nicht zur Migränebehandlung zugelassen, jedoch zur langfristigen Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes.

Die empfohlenen täglichen Erhaltungsdosen für Cyclandelat liegen bei 1200–1600 mg, wobei nach der Studienlage der höheren Dosierung – auf 2 Tagesdosen verteilt – der Vorzug zu geben ist. Eine schrittweise Aufdosierung ist nicht erforderlich.

Einzige Kontraindikation ist die akute Phase eines apoplektischen Insults. Das Vorliegen eines Glaukoms und Blutungsneigung gelten als Anwendungsbeschränkungen. Wenn überhaupt treten Nebenwirkungen lediglich in Form von Exanthenen oder Kribbelparästhesien in den Extremitäten auf. Die Kalziumantagonisten Flunarizin und Cyclandelat sind in Deutschland zur Migräneprophylaxe zugelassen.

Antidepressiva

Ein augenscheinlicher Unterschied zwischen den Therapieempfehlungen der American Academy of Neurology und der DMKG liegt in der Bewertung der migräneprophylaktischen Wirkung von Antidepressiva (Tabelle 3). Die deutschen Empfehlungen führen das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin als wenig wirksam auf und empfehlen die Anwendung lediglich bei gleichzeitigem Vorliegen eines Spannungskopfschmerzes. Eine Zuordnung in Substanzklassen der 1. oder 2. Wahl erfolgt nicht. Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer werden als definitiv unwirksam eingeordnet. Die American Academy of Neurology hingegen stuft Amitriptylin und Fluoxetin [2, 17, 72] als Medikamente der 1. Wahl und andere trizyklische Antidepressiva (Doxepin, Nortriptylin, Imipramin), sowie andere selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (Fluvoxamin [6], Mirtazepin [12], Paroxetin [10, 32], Sertralin, Venlafaxin [1, 50]), als Medikamente der 3. Wahl ein.

Ein Überblick über die zur Verfügung stehende Studienlage zeigt, dass von allen aufgeführten Antidepressiva letztlich lediglich für ► **Amitriptylin** [6, 15, 16, 26, 34, 69, 78, 79] ausreichend placebokontrollierte Studien vorliegen, die einen Wirkungsnachweis erbrachten. In einem Fall wurde neben dem Placeboarm auch Propanolol als Vergleichssubstanz untersucht. Amitriptylin und Propanolol waren dabei äquipotent und signifikant Placebo überlegen. Eine Korrelation zwischen der antidepressiven Wirkung und der migräneprophylaktischen Wirkung bestand in den Studien – sofern untersucht – nicht. Die Studien sind dabei durchgängig älteren Datums. Der Einsatz anderer trizyklischer Antidepressiva erfolgt einzig aufgrund empirischer Erfahrungen. Die Beurteilung der Effektivität von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern durch die American Academy of Neurology basiert nach deren eigenen Angaben auf subjektiven Eindrücken, nicht auf randomisierten klinischen Studien, wobei die Wirkung insgesamt als nur schwach eingeschätzt wird.

Die empirisch gewonnenen Erfahrungen und die Studienlage belegen derzeit aus der Gruppe der Antidepressiva lediglich für Amitriptylin eine migräneprophylaktische Wirkung. Die erforderliche Zieldosis liegt bei 50–75 mg/Tag. Die Aufdosierung sollte langsam in wöchentlichen Schritten von 10–25 mg erfolgen. Amitriptylin ist indiziert bei gleichzeitigem Vorliegen von Migräne und einem chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp, einer Depression oder von Schlafstörungen. Es sollte jedoch auch bei einer hochfrequenten Migräne in Erwägung gezogen werden, wenn eine Alternative zur Betarezeptorenblockerprophylaxe gesucht wird.

Kontraindikationen für den Einsatz von Amitriptylin sind ein Engwinkelglaukom, akutes Harnverhalten, Pylorusstenose, paralytischer Ileus, Vergrößerung der Prostata mit Restharnbildung und schwere Überleitungsstörungen (Schenkelblock, AV-Block 3. Grades). Zu den Anwendungsbeschränkungen zählen ein vorgeschädigtes Herz, schwere Leberfunktionsstörungen, erhöhte zerebrale Krampfbereitschaft, Vergrößerung der Prostata ohne Restharnbildung, schwere Nierenschäden, Störungen der Blutbildung und Leukopenie in der Anamnese.

Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Sedierung, Mundtrockenheit, Obstipation, Tachykardie und Gewichtszunahme. Seltener sind Schwindel, Muskelzittern, Akkommodationsstörungen, Leberfunktionsstörungen, Erregungsleitungsstörungen, orthostatische Regulationsstörungen, Glaukomauslösung, Miktionsstörungen oder sexuelle Störungen.

Amitriptylin ist in Deutschland nicht zur Migränebehandlung zugelassen, jedoch zur langfristigen Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes. Patienten sollten hierüber vor Therapiebeginn informiert werden, um Irritationen zu vermeiden.

► **Methysergid**

Wirksamkeit gut belegt, jedoch schlechte Verträglichkeit.

Die gleichzeitige Einnahme von Triptanen oder Ergotalkaloiden zur Akuttherapie der Migräne und von Methysergid zur Prophylaxe ist zu vermeiden.

► **Pizotifen**► **Lisurid**

Lisurid ist zur Migräneprophylaxe heute nicht mehr indiziert.

► **Valproinsäure**

Trotz guter Wirksamkeit nur als Reservesubstanz verwenden.

Serotoninrezeptorantagonisten

Die 5-HT₂-Antagonisten Methysergid, Lisurid und Pizotifen zählen zu den älteren Migräneprophylaktika. Die prophylaktische Wirksamkeit von ► **Methysergid** [27, 33, 40, 71] ist unbestritten und in Studien gut belegt (Tabelle 7). Vergleichsstudien mit Flunarizin und Propranolol zeigten eine vergleichbare Effektivität. Der Einsatz ist heute jedoch auf wenige Spezialfälle beschränkt. Hierfür ist zum einen die schlechte Verträglichkeit verantwortlich. Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Benommenheit, Schwindel, Konzentrationsstörungen, periphere Ödeme und Gewichtszunahme. Hauptproblem ist jedoch bei der Langzeitbehandlung die Gefahr der Entstehung von Retroperitoneal-, Perivaskular-, Herz- und Lungenfibrosen. Das Risiko für diese schwerwiegenden Komplikationen liegt bei ca. 1:5000 behandelten Patienten. Die Zieldosis liegt bei 3–6 mg täglich, verteilt auf 3 Einzeldosen. Die Aufdosierung erfolgt langsam in Schritten zu je 1 mg alle 3 Tage. In Abständen von 3–4 Monaten muss Methysergid ausgeschlichen und die Einnahme für mindestens 4 Wochen unterbrochen werden, um das Risiko für Fibrosierungen zu minimieren. Die gleichzeitige Einnahme von Triptanen oder Ergotalkaloiden zur Akuttherapie der Migräne und von Methysergid zur Prophylaxe ist zu vermeiden, um Durchblutungsstörungen vorzubeugen.

Im Gegensatz zu Methysergid werden Lisurid und Pizotifen in Deutschland noch als Substanzen der 2. Wahl zur Migräneprophylaxe eingeordnet. Placebokontrollierte Studien und Vergleichsstudien mit Methysergid belegen die Effektivität von ► **Pizotifen** [14, 31, 43, 46, 75]. Vergleiche mit Betarezeptorenblockern liegen nicht vor. Der Einsatz wird in der Praxis jedoch durch Müdigkeit und vor allem Appetitsteigerung eingeschränkt. Die Substanz wird gezielt bei Appetitmangel bei untergewichtigen Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Anwendungsbeschränkungen sind ein Engwinkelglaukom und akuter Harnverhalt. Die Zieldosis liegt bei 3-mal 0,5 mg/Tag. Die Aufdosierung erfolgt schrittweise um 0,5 mg alle 3 Tage. Pizotifen ist heute nur noch ein Ausweichmedikament der 3. Wahl.

► **Lisurid** [33, 67, 70] ist sowohl ein 5-HT₂-Antagonist als auch ein Dopamin-D₂-Rezeptoragonist. Die Wirksamkeit dieser alten Substanz zur Migräneprophylaxe ist nur unzureichend durch Studien belegt. Häufige Nebenwirkungen umfassen Übelkeit und Schwindel. Bei höherer Dosierung sind Alpträume, Halluzinationen, paranoide Reaktionen und Verwirrheitszustände beschrieben. Ähnlich wie bei Methysergid können Fibrosierungen auftreten. Die Einnahme sollte nach spätestens 12 Monaten unterbrochen werden. Kontraindikation dieses Ergotaminderivates sind schwere arterielle Durchblutungsstörungen sowohl in der Peripherie als auch in den Koronararterien. Die Aufdosierung bis zur Zieldosis von 3-mal 0,025 mg erfolgt in Schritten zu je 0,025 mg alle 3 Tage. Der Einsatz von Lisurid zur Migräneprophylaxe ist heute nicht mehr indiziert.

Methysergid, Lisurid und Pizotifen sind in Deutschland zur Migränebehandlung zugelassen.

Antikonvulsiva

In den letzten Jahren wurde die ► **Valproinsäure** [5, 35, 38, 39, 63] (Tabelle 8) zunehmend als effektives Migräneprophylaktikum erkannt. Die sehr gute Wirkung, die der der Betarezeptorenblocker entspricht, wurde in kontrollierten Studien mehrfach zweifelsfrei nachgewiesen. Valproinsäure wird von der American Academy of Neurology bereits neben Propranolol als Substanz der 1. Wahl eingestuft. Effektiv sind häufig schon Dosierungen von 500–600 mg, die einschleichend erreicht werden.

Der Einsatz von Valproinsäure muss sehr überlegt erfolgen, da potenziell schwerwiegende und lebensbedrohende Nebenwirkungen auftreten können. Während schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson- und Lyell-Syndrom) nur in Einzelfällen beschrieben worden sind, sind dosisunabhängig und besonders bei Kindern und Jugendlichen schwerwiegende bis tödlich verlaufende Leberfunktionsstörungen mit einer sehr geringen, aber konstanten Häufigkeit aufgetreten. Daher sollte in jedem Einzelfall vor Einsatz der Valproinsäure in der Migränebehandlung die Indikation genau überprüft werden, insbesondere auch vor dem Hintergrund der fehlenden Zulassung für diese Indikation in Deutschland. Daher ist die Valproinsäure trotz guter Wirksamkeit derzeit nur als Reservesubstanz anzusehen.

► Gabapentin

Valproinsäure und Gabapentin sind in Deutschland zur Migränebehandlung nicht zugelassen.

► Acetylsalicylsäure

Die Hauptindikation für 300 mg Acetylsalicylsäure ist die (Rezidiv-)Prophylaxe des migränösen Infarktes bei Patienten mit häufigen und ausgeprägten Migräneuren.

Kontraindikationen für den Einsatz von Valproinsäure umfassen Schwangerschaft, Lebererkrankungen in der Anamnese, manifeste schwerwiegende Leber- und Pankreasfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäuretherapie bei Geschwistern und Porphyrien. Anwendungsbeschränkungen sind Blutgerinnungsstörungen, Knochenmarksschädigungen, Niereninsuffizienz, Hypoproteinämie, metabolische Erkrankungen (angeborene Enzymopathien), systemischer Lupus erythematodes sowie die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure (besonders bei Säuglingen und Kleinkindern). Die Liste der möglichen Nebenwirkungen ist lang und umfasst zusätzlich zu den bereits angeführten Beschwerden u. a. passageren Haarausfall, Parästhesien, Tremor, Schläfrigkeit, erhöhten Appetit bzw. Appetitlosigkeit, Gewichtszu- oder -abnahme, Übelkeit, Magenschmerzen und Blutbildveränderungen (z. B. Leukopenie, Thrombopenie).

► **Gabapentin** [21, 47] wurde von der American Academy of Neurology bereits in der Gruppe der Migräneprophylaktika der 1. Wahl eingeordnet. In einer kontrollierten Studie aus dem Jahr 2001 kam es gegenüber Placebo bei einer Dosis von 2400 mg zu einer signifikanten Abnahme der Migräneattackenzahl und der Zahl der Migränetage/Monat. Nur 13,3% der Patienten beendeten die Studie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig, meist aufgrund von Müdigkeit oder Schwindel. Zur definitiven Festlegung des Stellenwertes von Gabapentin sind jedoch noch weitere kontrollierte (Dosisfindungs-)studien und insbesondere auch Vergleichsstudien mit anderen Prophylaktika erforderlich. Eine akute Pankreatitis gilt als Kontraindikation für den Einsatz, Anwendungsbeschränkungen sind das Vorliegen einer Galactosämie und einer Niereninsuffizienz. Die Liste der möglichen Nebenwirkungen ist zwar lang, doch ist Gabapentin aus der Behandlung von Epilepsien und der Schmerztherapie her generell als relativ gut verträglich bekannt.

Valproinsäure und Gabapentin sind in Deutschland zur Migränebehandlung nicht zugelassen.

Inwieweit auch andere neue Antikonvulsiva eine prophylaktische Wirkung bei Migräne aufweisen, ist Gegenstand zukünftiger Untersuchungen. Dies gilt z. B. für das Topiramate, bei dem bereits vielversprechende offene Studien mit kleinen Fallzahlen vorliegen. Lamotrigin wird bereits als nicht wirksam eingestuft.

Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antiphlogistika

Die tägliche Einnahme von ► **Acetylsalicylsäure** [30] über mindestens 3 Monate in einer Dosis von 1500 mg oder mehr führt mit einer relativ hohen Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines medikamenteninduzierten Kopfschmerzes, die regelmäßige tägliche Einnahme von 300 mg Acetylsalicylsäure hingegen hat eine – wenn auch schwache – prophylaktische Wirkung bei Migräne (Tabelle 9). Die Hauptindikation für eine Migräneprophylaxe mit 300 mg Acetylsalicylsäure ist nicht eine häufige Migräne, hierfür stehen besser wirksame und auch besser verträgliche Substanzen zur Verfügung. Indikation ist vielmehr die (Rezidiv-)Prophylaxe des migränösen Infarktes bei Patienten, die unter häufigen und ausgeprägt verlaufenden Migräneuren leiden (prolongierte Auren, Basilarismigräne, familiäre hemiplegische Migräne). Jedoch wird auch hier in der Regel noch auf weitere, effektivere Prophylaktika in Kombination mit Acetylsalicylsäure zurückgegriffen. Kontraindikationen gegen den Einsatz von Acetylsalicylsäure sind eine hämorrhagische Diathese und Magen-Darm-Ulzera. Anwendungsbeschränkungen sind Analgetikaintoleranz, Analgetikaasthma, eine allergische Diathese (z. B. Hautreaktionen, Juckreiz od. Nesselfieber), chronische und rezidivierende Magen- und Zwölffingerdarmbeschwerden, Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, vorgeschädigte Nieren und schwere Leberfunktionsstörungen, gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Acetylsalicylsäure besonders bei Säuglingen und Kleinkindern, Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen (Reye-Syndrom). Nebenwirkungen umfassen u. a. gastrointestinale Beschwerden wie Magenschmerzen, Magenblutungen und Magenulzerationen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen, Bronchospasmus, Analgetikaasthma), Kopfschmerzen, Schwindel, Tinnitus, Sehstörungen oder Somnolenz.

► Naproxen

Indikation des Naproxens ist die Kurzzeitprophylaxe der menstruellen Migräne.

► Dihydroergotamin

Der Einsatz von Ergotalkaloiden zur Migräneprophylaxe ist heute obsolet.

Neben Betarezeptorenblockern ist Magnesium das einzige während der Schwangerschaft zugelassene Prophylaktikum.

► Tanacetum parthenium

Der überzeugende wissenschaftliche Wirkungsnachweis steht noch aus.

► Petasites spissum

Die Wirksamkeit konnte in einer kontrollierten Studie belegt werden.

Auch das nichtsteroidale Antiphlogistikum ► **Naproxen** [8, 42, 56, 57] weist eine prophylaktische Wirkung bei Migräne auf. Die in kontrollierten Studien untersuchten und für wirksam befundenen Dosierungen liegen bei 500–1100 mg. Es muss jedoch genauso wie bei Acetylsalicylsäure darauf hingewiesen werden, dass die tägliche Einnahme von Naproxen in unwesentlich höheren Dosierungen ebenfalls mit der Gefahr der Entstehung von medikamenteninduzierten Kopfschmerzen einhergeht. Die klassische Indikation des Naproxens ist daher die Kurzzeitprophylaxe der menstruellen Migräne. Die genauen Einnahmeschemata für diese Indikation variieren. Häufig erfolgt der Beginn der täglichen Einnahme von 2-mal 500 mg Naproxen 2 Tage vor Einsetzen der Menstruation bzw. 2 Tage vor der erwarteten Migräneattacke. Die Einnahme wird für insgesamt 7 Tage fortgeführt und dann abgesetzt. Kontraindikationen, Anwendungsbeschränkungen und Nebenwirkungen entsprechen weitestgehend der Acetylsalicylsäure.

Ergotalkaloide

Ergotalkaloide und hier insbesondere ► **Dihydroergotamin** [58] wurden traditionell zur Migräneprophylaxe eingesetzt, ohne dass es hierfür eine wissenschaftliche Grundlage gab. Die weitverbreitete und nichtsdestotrotz irrierte Auffassung, Migräne würde von einem zu niedrigen Blutdruck hervorgerufen, bildete die Rationale für die Anwendung. Die wenigen kontrollierten Studien hatten wenig Aussagekraft zum einen aufgrund niedriger Fallzahlen, zum anderen aufgrund nur kurzer Beobachtungsintervalle. Aber selbst wenn Dihydroergotamin eine vorübergehende Wirksamkeit aufwies, bliebe das Hauptargument gegen den Einsatz in der Migräneprophylaxe unberührt, die Gefahr der Entstehung von ergotamininduzierten Dauerkopfschmerzen. Interessanterweise konnte gerade dieses Phänomen in einer offenen Dihydroergotaminstudie nachgewiesen werden. Nach anfänglicher Abnahme der Migränehäufigkeit (Dosis 10 mg) kam es nach 4 Monaten zu einer Zunahme der Migräne. Der Einsatz von Ergotalkaloiden zur Migräneprophylaxe ist heute als obsolet anzusehen.

Magnesium

Magnesium [53, 54] ist eine Substanz, die von Patienten problemlos zur Migräneprophylaxe akzeptiert wird. Bedauerlicherweise ist die Wirkung im Vergleich zu Standardprophylaktika wie den Betarezeptorenblockern geringer ausgeprägt. In einer kontrollierten Studie konnte eine signifikant bessere Wirkung gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Die eingesetzte Dosis lag bei 2-mal 300 mg Magnesium/Tag. In anderen Untersuchungen gelang der Wirkungsnachweis nicht. Interessanterweise wurden kürzlich Studien vorgestellt, die eine Wirksamkeit von i.v. Magnesium auch in der akuten Migräneattacke zeigten. Kontraindikationen oder Anwendungsbeschränkungen bestehen bei oraler Gabe von Magnesium nicht. Typische Nebenwirkung sind breiige Stühle oder Diarrhöen, die dosisabhängig auftreten. Neben den Betarezeptorenblockern ist Magnesium das einzige Prophylaktikum, das während der Schwangerschaft zugelassen ist (Tabelle 10). Bewährt hat sich empirisch eine Kombination von Magnesium mit Cyclandelat (s. o.). Die Wirkung der einzelnen nur schwach wirksamen Substanzen ist bei Kombination häufig deutlich verstärkt.

Andere Substanzen

Der Bedarf für wirksame und doch gut verträgliche Substanzen zur medikamentösen Migräneprophylaxe ist nach wie vor aktuell. Pflanzliche Wirkstoffe sind dabei für Patienten besonders attraktiv. Doch müssen sich auch diese Substanzen einem Wirkungs- und Verträglichkeitsnachweis in kontrollierten Studien unterziehen. ► **Tanacetum parthenium** [48, 76], englisch Feverfew, und ► **Petasites spissum** [28], die Pestwurz (Tabelle 10), sind pflanzliche Migräneprophylaktika. Während der überzeugende wissenschaftliche Wirkungsnachweis für Tanacetum parthenium noch aussteht, konnte in einer aktuellen Studie die Wirksamkeit von Extr. Rad. Petasites spissum in der Migräneprophylaxe in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten dreiarmligen Parallelgruppenstudie bei insge-

Tabelle 11

Mögliche Wirkmechanismen von Botulinum Toxin A in der Schmerztherapie

Mechanismus	Effekt
Blockade der cholinergen Innervation	Hemmung perikranialer muskulärer Hyperaktivität für 3–6 Monate Vermeidung degenerativer Veränderungen des Bewegungsapparates des Kopfes und des Halses Dekompression nozizeptiver Afferenzen der perikranialen Muskeln Vaskuläre Dekompression von Blutgefäßen der perikranialen Muskeln Auflösung von Trigger- und Tenderpoints der perikranialen Muskeln
Normalisierung der Muskelspindelaktivität	Normalisierung des Muskeltonus Modulation zentraler Kontrollmechanismen der Muskelaktivität Beseitigung muskulärer Stressfaktoren
Retrograde Aufnahme in das ZNS	Hemmung der Expression von Substanz P im Rückenmark Hemmung der Expression von Enkephalin im Rückenmark Hemmung der Expression von Substanz P im Nucleus raphe („Migränegenerator“)
Hemmung steriler Inflammation	Blockade der neurogenen Entzündung als pathophysiologisches Substrat der Migräne Prävention der Sensibilisierung des nozizeptiven Systems mit Erhöhung der Migräneattackenfrequenz Prävention medikamenteninduzierter Kopfschmerzen

samt 202 Patienten belegt werden. Im Vergleich zur Baseline zeigte sich in der Placebogruppe 4 Wochen nach Behandlungsbeginn eine Reduktion der Attackenanzahl um 19, nach 2 Monaten um 26, nach 3 Monaten um 26 und nach 4 Monaten um 32%. Bei Behandlung mit 50 mg Extr. Rad. Petasites spissum zeigte sich eine entsprechende Reduktion um 24, 37, 42 und 40%. Die Reduktion der Attackenfrequenz bei Behandlung mit 75 mg Extr. Rad. Petasites spissum betrug 38, 44, 58 und 51% (Placebo vs. 50 mg: ns; Placebo vs. 75 mg: $p = 0,013$). Die Patienten beurteilten sowohl die Behandlung mit 75 mg als auch mit 50 mg signifikant besser als die Behandlung mit Placebo.

Hochdosiertes **Vitamin B2** [59] zeigte sich 1998 in einer kontrollierten Studie Placebo deutlich überlegen. Die Ergebnisse wurden bislang nicht reproduziert. Die eingesetzte Dosis des Vitamin B2 lag mit 400 mg/Tag dabei um ein Vielfaches über dem Wirkstoffgehalt der in Deutschland erhältlichen Präparate, die meist 10 mg Wirkstoff enthalten.

Zukünftige Substanzen

Eine aktuelle kontrollierte Studie wurde zum Einsatz des ACE-Hemmers **Lisinopril** [60] bei Migräne im Jahr 2001 vorgestellt ($n = 60$, placebokontrolliert, doppelblind, 10–20 mg). Bei einer Dosierung von 20 mg kam es im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Abnahme der Kopfschmerzstundenzahl, der Tage mit Migräne und der Kopfschmerzintensität. Als Nebenwirkungen wurden die substanzklassentypischen Erscheinungen beschrieben (Husten, Schwindel), die jedoch nur bei 3 Patienten zum Studienabbruch führten. Zahlreiche von Betarezeptorenblockern bekannte Nebenwirkungen wie sexuelle Funktionsstörungen treten bei ACE-Hemmern nicht auf, auch sind das gleichzeitige Vorliegen eines Asthma bronchiale, einer Claudicatio intermittens oder Erregungsleitungsstörungen des Herzens keine Kontraindikationen. Eine

► Vitamin B2**► Lisinopril**

► Botulinum Toxin A

► Naratriptan

direkte Vergleichsstudie zwischen Metoprolol oder Propranolol und Lisinopril hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit wäre sicherlich sehr interessant.

Im Jahre 2000 wurden 2 kontrollierte Studien zur prophylaktischen Wirksamkeit von ► **Botulinum Toxin A** [9, 24, 25, 64] bei Migräne veröffentlicht. Silberstein et al. (n = 123, placebokontrolliert, doppelblind) konnten eine signifikante Abnahme der Häufigkeit von Migräneattacken, eine Abnahme der durchschnittlichen Schmerzintensität, eine Abnahme der Tage mit Erbrechen sowie eine Abnahme der Tage mit Akutmedikation zeigen [64]. Binder et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen [9]. Signifikante Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben, die Wirkung hielt nach einmaliger Injektion über 3 Monate an. Die benötigten Botulinum-Toxin-A-Dosen waren dabei insbesondere bei der Arbeit von Silberstein et al. mit 25 MU Botox® relativ niedrig. Zur Wirksamkeit von Botulinum Toxin A bei Migräne werden derzeit weltweit große multizentrische Studien durchgeführt. Potenzielle Wirkmechanismen sind in Tabelle 11 aufgelistet.

Entsprechend der Anwendung von Naproxen 2-mal 500 mg wurde im Jahr 2001 in einer placebokontrollierten Studie die prophylaktische Wirkung von ► **Naratriptan** [51] 2-mal 1 bzw. 2-mal 2,5 mg zur Kurzzeitprophylaxe der menstruellen Migräneattacke untersucht. Die Einnahme erfolgte während 4 Zyklen jeweils über 5 Tage, beginnend 2 Tage vor erwartetem Einsetzen der Menstruation. Die Behandlungsgruppe, die 2-mal 1 mg Naratriptan erhielt, wies signifikant weniger perimenstruelle Migräneattacken und Migräneattacken auf, während sich Dauer und Intensität der dennoch auftretenden Migräneattacken nicht von den anderen Behandlungsgruppen unterschied. Die Verträglichkeit des Naratriptans entsprach dabei Placebo. Naratriptan 2-mal 2,5 mg zeigte interessanterweise keine signifikante Wirkung. Es bleibt abzuwarten, inwieweit diese Ergebnisse reproduzierbar und in den klinischen Alltag übertragbar sind. Die Gefahr der Entstehung von medikamenteninduzierten Kopfschmerzen bei zu häufiger Einnahme von Triptanen muss dabei berücksichtigt werden.

Literatur

- Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK (2000) Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: a retrospective study in a clinical setting. *Headache* 40(7):572–580
- Adly C, Straumanis J, Chesson A (1992) Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache* 32(2):101–104
- Andersson PG, Dahl S, Hansen JH, Hansen PE, Hedman C, Kristensen TN, de Fine Olivarius B (1983) Prophylactic treatment of classical and non-classical migraine with metoprolol – a comparison with placebo. *Cephalalgia* 3(4):207–212
- Ansell E, Fazzino T, Festenstein R, Johnson ES, Thavapalan M, Wilkinson M, Wozniak I (1988) Nimodipine in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 8:269–272
- Arnold G, Einhaupl KM (1998) Valproic acid in prophylactic treatment of migraine. *Nervenarzt* 69:913–918
- Bank J (1994) A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache* 34:476–478
- Battistella PA, Ruffilli R, Moro R, Fabiani M, Bertoli S, Antolini A, Zacchello F (1990) A placebo-controlled crossover trial of nimodipine in pediatric migraine. *Headache* 30:264–268
- Bellavance AJ, Meloche JP (1990) A comparative study of naproxen sodium, pizotyline and placebo in migraine prophylaxis. *Headache* 30:710–715
- Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM (2000) Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123:669–676
- Black KJ, Sheline YI (1995) Paroxetine as migraine prophylaxis. *J Clin Psychiatry* 56:330–331
- Bordini CA, Arruda MA, Ciciarelli MC, Speciali JG (1997) Propranolol vs flunarizine vs flunarizine plus propranolol in migraine without aura prophylaxis. A double-blind trial. *Arq Neuropsiquiatr* 55:536–541
- Brannon GE, Rolland PD, Gary JM (2000) Use of mirtazapine as prophylactic treatment for migraine headache. *Psychosomatics* 41:153–154
- Carroll JD, Reidy M, Savundra PA, Cleave N, McAinsh J (1990) Long-acting propranolol in the prophylaxis of migraine: a comparative study of two doses. *Cephalalgia* 10:101–105
- Cerbo R, Casacchia M, Formisano R, Feliciani M, Cusimano G, Buzzi MG, Agnoli A (1986) Flunarizine-pizotifen single-dose double-blind cross-over trial in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 6:15–18
- Couch JR, Hassanein RS (1979) Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 36:695–699
- Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R (1976) Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. *Neurology* 26:121–127
- d'Amato CC, Pizzi V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A (1999) Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache* 39:716–719
- Diener HC, Foh M, Iaccarino C, Wessely P, Isler H, Streng H, Fischer M, Wedekind W, Taneri Z (1996) Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol. The Study Group. *Cephalalgia* 16:441–447
- Diener HC, Brune K, Gerber WD, Pfaffenrath V, Straube A (2000) Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Schmerz* 14:269–283
- Diener HC, Krupp P, Schmitt T, Steitz G, Milde K, Freytag S (2001) Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 21:66–70
- Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A (2000) Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ter* 151:145–148
- Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS (1992) Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *Can J Neurol Sci* 19:340–345
- Gerber WD, Schellenberg R, Thom M, Haufe C, Boltsche F, Wedekind W, Niederberger U, Soyka D (1995) Cyclandelate versus propranolol in the prophylaxis of migraine – a double-blind placebo-controlled study. *Funct Neurol* 10:27–35
- Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Austermann K (2001) Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. *Pain* 91:195–199
- Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Jost WH (2001) Evidence-based medicine: botulinum toxin A in migraine and tension-type headache. *J Neurol* 248 [suppl 1]:34–38

26. Gomersall JD, Stuart A (1973) Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36:684–690
27. Graham JR, Suby HI, LeCompte PR, Sadowsky NL (1966) Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *N Engl J Med* 274:359–368
28. Grossmann M, Schmidramsl H (2000) An extract of petasites hybridus is effective in the prophylaxis of migraine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 38:430–435
29. Grottemeyer KH, Schlake HP, Husstedt IW (1988) Prevention of migraine with metoprolol and flunarizine. A double-blind crossover study. *Nervenarzt* 59:549–552
30. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Schlake HP, Husstedt IW (1990) Acetylsalicylic acid vs. metoprolol in migraine prophylaxis – a double-blind cross-over study. *Headache* 30:639–641
31. Havanka-Kanninen H, Hokkanen E, Myllyla VV (1987) Efficacy of nimodipine in comparison with pizotifen in the prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 7:7–13
32. Hays P (1997) Paroxetine prevents migraines. *J Clin Psychiatry* 58:30–31
33. Herrmann WM, Horowski R, Dannehl K, Kramer U, Lurati K (1977) Clinical effectiveness of lisuride hydrogen maleate: a double-blind trial versus methysergide. *Headache* 17:54–60
34. Hershey AD, Powers SW, Bentti AL, Degrauw TJ (2000) Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 40:539–549
35. Jensen R, Brinck T, Olesen J (1994) Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 44:647–651
36. Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, Javerfalk T, Hellman P, Akesson JA, Olerud B, Gustafsson CL, Raak A, Sandahl G (1987) Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. *Headache* 27:372–374
37. Kangasniemi P, Hedman C (1984) Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. *Cephalalgia* 4:91–96
38. Kaniecki RG (1997) A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 54:1141–1145
39. Klapper J (1997) Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 17:103–108
40. Kunkel RS (1971) Fibrotic syndromes with chronic use of methysergide. *Headache* 11:1–5
41. Lamsudin R, Sadjimin T (1993) Comparison of the efficacy between flunarizine and nifedipine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 33:335–338
42. Lindegaard KF, Ovrelid L, Sjaastad O (1980) Naproxen in the prevention of migraine attacks. A double-blind placebo-controlled crossover study. *Headache* 20:96–98
43. Louis P, Spierings EL (1982) Comparison of flunarizine (sibelium) and pizotifen (sandomigran) in migraine treatment: a double-blind study. *Cephalalgia* 2:197–203
44. Lucking CH, Oestreich W, Schmidt R, Soyka D (1988) Flunarizine vs. propranolol in the prophylaxis of migraine: two double-blind comparative studies in more than 400 patients. *Cephalalgia* 8 [suppl 8]:21–26
45. Markley HG, Cheronis JC, Piepho RW (1984) Verapamil in prophylactic therapy of migraine. *Neurology* 34:973–976
46. Mastro Simone F, Iaccarino C, de Caterina G (1992) Efficacy and tolerance of cyclandelate versus pizotifen in the prophylaxis of migraine. *J Med* 23:1–16
47. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, Stacey B, Tepper S (2001) Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 41:119–128
48. Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JR (1988) Randomised double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet* 2(8604):189–192
49. Nanda RN, Johnson RH, Gray J, Keogh HJ, Melville ID (1978) A double blind trial of acebutolol for migraine prophylaxis. *Headache* 18:20–22
50. Nascimento ED (1998) Prophylaxis of migraine: open study with venlafaxine in 42 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 56:744–746
51. Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB, Putnam DG, Watson C, Jobsis M, Batenhorst A, O'Quinn S (2001) Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 41:248–256
52. Olsson JE, Behring HC, Forssman B, Hedman C, Hedman G, Johansson F, Kinnman J, Palhagen SE, Samuelsson M, Strandman E (1984) Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind multicentre study. *Acta Neurol Scand* 70:160–168
53. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R (1996) Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 16(4):257–263
54. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grottemeyer KH, Taneri Z, Soyka D, Gobel H, Fischer M (1996) Magnesium in the prophylaxis of migraine – a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 16:436–440
55. Ryan RE Sr (1984) Comparative study of nadolol and propranolol in prophylactic treatment of migraine. *Am Heart J* 108:1156–1159
56. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G (1990) Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 30:705–709
57. Sargent J, Solbach P, Damasio H, Baumel B, Corbett J, Eisner L, Jessen B, Kudrow L, Mathew N, Medina J (1985) A comparison of naproxen sodium to propranolol hydrochloride and a placebo control for the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 25:320–324
58. Scott AK (1992) Dihydroergotamine: a review of its use in the treatment of migraine and other headaches. *Clin Neuropharmacol* 15:289–296
59. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M (1998) Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 50:466–470
60. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G (2001) Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 322(7277):19–22
61. Stensrud P, Sjaastad O (1980) Comparative trial of tenormin (atenolol) and inderal (propranolol) in migraine. *Headache* 20:204–207
62. Silberstein SD for the US Headache Consortium (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* 55:754–763
63. Silberstein SD, Collins SD (1999) Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: an open-label, long-term study. Long-term Safety of Depakote in Headache Prophylaxis Study Group. *Headache* 39:633–643
64. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S (2000) Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 40:445–450
65. Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR, Reines SA (1984) Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *JAMA* 252:2576–2580
66. Solomon GD, Steel JG, Spaccavento LJ (1983) Verapamil prophylaxis of migraine. A double-blind, placebo-controlled study. *JAMA* 250:2500–2502
67. Somerville BW, Herrmann WM (1978) Migraine prophylaxis with lisuride hydrogen maleate – a double blind study of lisuride versus placebo. *Headache* 18:75–79
68. Sörensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, Kinge E, Iversen H, Alslev T, Nohr P, Pedersen KK, Schroder P, Lademann A (1991) Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache* 31:650–657
69. Sorge F, Barone P, Steardo L, Romano MR (1982) Amitriptyline as a prophylactic for migraine in children. *Acta Neurol (Napoli)* 4:362–367
70. Soyka D, Frieling B (1989) Lisuride for the prevention of migraine. Results of a multicenter study. *Fortschr Med* 107:763–766
71. Steardo L, Marano E, Barone P, Denman DW, Monteleone P, Cardone G (1986) Prophylaxis of migraine attacks with a calcium-channel blocker: flunarizine versus methysergide. *J Clin Pharmacol* 26:524–528
72. Steiner TJ, Ahmed F, Findley LJ, MacGregor EA, Wilkinson M (1998) 5-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia* 18:283–286
73. Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC (1988) Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel-groups comparison with placebo and dose-ranging follow-up. *Headache* 28:15–23
74. Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasniemi P, Hakkarainen H, Olesen J (1984) Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta Neurol Scand* 69:1–8
75. Vilming S, Standnes B, Hedman C (1985) Metoprolol and pizotifen in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind investigation. *Cephalalgia* 5:17–23
76. Vogler BK, Pittler MH, Ernst E (1998) Feverfew as a preventive treatment for migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 18:704–708
77. Wörz R, Reinhardt-Benmalek B, Foh M, Grottemeyer KH, Scharafinski HW (1992) Prevention of migraine using bisoprolol. Results of a double-blind study versus metoprolol. *Fortschr Med* 110:268–272
78. Ziegler DK, Hurwitz A, Preskorn S, Hassanein R, Seim J (1993) Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine. Pharmacokinetic and therapeutic effects. *Arch Neurol* 50:825–830
79. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J (1987) Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 44(5):486–489