

Migräne

Neue Leitlinie und neue Entwicklungen

Im Frühjahr 2018 erschien die neue Leitlinie zur Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Erfahren Sie in diesem Beitrag, wie nach aktuellem Standard die optimale Therapie aussieht: Welche Wirkstoffe stehen für welche Migräneform zur Verfügung, und welche neuen Therapieoptionen kommen schon bald auf den Markt? Welche Rolle spielt der Lebensstil der Patienten, und wann muss ich als Hausarzt an den Neurologen überweisen?

Die neue Migräne-Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (1) – an der auch Schweizer Migränespezialisten mitgearbeitet haben – ist schon allein deshalb relevant, weil aktuelle Daten eine vermehrte Inanspruchnahme von Ärzten aufgrund von Kopfschmerzerkrankungen zeigen (2). In der Schweiz leiden rund 1 Million Menschen unter Migräne, wobei Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer.

Von Charly Gaul



Diagnose

Eine Migräne kann diagnostiziert werden, wenn die Kopfschmerzattacken zwischen 4 und 72 Stunden andauern, mit vegetativen Begleitsymptomen einhergehen und der klinisch-neurologische Befund unauffällig ist (Tabelle 1). Die Diagnose kann im ärztlichen Gespräch gestellt werden, ausreichend Zeit für die Anamnese der Patienten ist hierbei sehr hilfreich. Zusatzdiagnostik (z.B. zerebrale Bildgebung) ist nur notwendig, wenn sich Patienten mit ungewöhnlicher Symptomatik präsentieren, klinisch neurologische oder psychopathologische Auffälligkeiten haben oder wenn weitere Warnsymptome oder sekundäre Kopfschmerzen (Red flags) vorliegen (1).

Optimale Akuttherapie

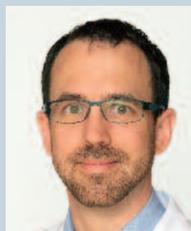
Analgetika und Antiemetika

Je nach Häufigkeit der Migräneattacken konzentriert sich die Behandlung zunächst auf die Akuttherapie der einzelnen Migräneattacken. Hierzu ist es notwendig, Angaben über die Dauer, die Ausprägung der Begleitsymptome (Übelkeit,

Migräne – weltbekannt, weitverbreitet

Migräne ist derzeit in aller Munde, nachdem inzwischen neue spezifische Medikamente verfügbar sind, und weitere folgen sollen – sowohl für die Prophylaxe wie für die Akutbehandlung. Dies freut sicherlich die behandelnden Ärzte, aber es trägt auch dazu bei, die allgemeine Wahrnehmung dieser stark beeinträchtigenden, wiederkehrenden neurologischen Störung zu stärken. Gerade bei der Migräne, wo die Plazeboeffekte in den Studien nicht gering sind, ist es eminent wichtig, die Patienten, aber auch die ärztlichen Kollegen umfassend zu informieren, damit die «Spreu vom Weizen getrennt», die Therapieoptionen nach Evidenz geprüft und entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit empfohlen werden.

Im deutschsprachigen Raum sind die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) seit Jahren ein wertvolles Instrument für die Diagnostik und Behandlung neurologischer Krankheiten. Als zentrales Element finden sich auch Leitlinien zu den verschiedenen Kopfschmerzformen (Migräne, Clusterkopfschmerz, Medikamentenübergebrauchskopfschmerz etc.), die stets in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) sowie mit Vertretern der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) und der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft (SKG) erarbeitet werden. In einem definierten Verfahren wird durch die repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaften im informellen Konsens eine Empfehlung erarbeitet, dies auch unter Berücksichti-



gung aller Interessenkonflikte. Für die Schweiz liegen in Ergänzung die Therapieempfehlungen der Therapiekommission der SKG vor, die in der 10., vollständig revidierten Fassung auf der Homepage www.headache.ch einsehbar sind.

Wie PD Dr. med. C. Gaul in seinem obenstehenden Artikel sehr schön darstellt, liegt jeder Migränetherapie eine sorgfältige Diagnosestellung zugrunde. Auch im Zeitalter der neuen Medikamente wird die Therapie – insbesondere jene der hochfrequenten und chronischen Migräne – immer multimodal bleiben, sodass neben akuten und prophylaktischen Medikamenten auch nicht medikamentöse Therapien eingesetzt werden. Zum Therapieerfolg tragen zudem korrekte und ausreichende Informationen und eine umfassende Beratung bei.

PD Dr. med. Andreas R. Gantenbein
Chefarzt Neurologie
Präsident Schw. Kopfwehgesellschaft
RehaClinic Bad Zurzach
Quellenstrasse 34
5330 Bad Zurzach

Geschäftsstelle
der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft
c/o Institut für Medizin und Kommunikation AG
Münsterberg 1
4001 Basel
Tel 061-271 35 51
www.headache.ch

Erbrechen) und das Ansprechen auf die bisherige Akutbehandlung (z.B. frei verkäufliche Schmerzmittel) zu erheben. Zur Akuttherapie können Analgetika eingesetzt werden, bei schwereren Attacken auch spezifische Migränemittel (Triptane). Übelkeit und Erbrechen werden mit Metoclopramid 10 mg oder Domperidon 10 mg behandelt. Kommt es zum Wiederkehrkopfschmerz (erneute Kopfschmerzen nach vorheriger Schmerzfreiheit bei Einnahme einer Akutmedikation innerhalb von 24 h), kann die Kombination eines Triptans mit einem lang wirksamen NSAR (z.B. Naproxen) hilfreich sein. Basismassnahmen wie Ruhe und Rückzug, gegebenenfalls Kühlen mit einem Eisbeutel, sind immer zu empfehlen.

Triptane

Triptane sollten eingesetzt werden, wenn Kopfschmerzen bei Migräneattacken nicht auf Analgetika oder NSAR ansprechen. Die beste Wirksamkeit besteht für die subkutane Gabe von Sumatriptan 6 mg. Von den zur Verfügung stehenden

oralen Triptanen sind Eletriptan und Rizatriptan die am besten wirksamen oralen Triptane. Almotriptan und Eletriptan haben ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil. Naratriptan und Frovatriptan sind durch ihre besonders lange Halbwertszeit und damit verbunden durch eine geringe Rate von Wiederkehrkopfschmerzen gekennzeichnet. Triptane können wie NSAR auch zu einem Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch führen, wenn sie an mehr als 10 Tagen im Monat eingesetzt werden. Darüber sollten die Betroffenen bereits bei der Erstverordnung aufgeklärt werden.

In einer grossen amerikanischen Studie konnte gezeigt werden, dass eine unzureichend wirksame Akutmedikation einen Chronifizierungsfaktor der Migräne darstellt (4). Das heisst, Patienten, die über keine gut wirksame Akutmedikation verfügen, haben ein erhöhtes Risiko, von einem episodischen Migräneverlauf (0–14 Kopfschmerztagen im Monat) in einen chronischen Verlauf überzugehen. Deshalb empfiehlt es sich auch für den primär versorgenden Allgemeinarzt, die Patienten aufzufordern, eine Rückmeldung über die Wirkung der verordneten Akutmedikation zu geben. Ist das erste verordnete Triptan unzureichend wirksam, ist es sinnvoll, weitere Triptane zu versuchen (Triptanrotation). Nur ein kleiner Teil der Patienten spricht überhaupt nicht auf ein Triptan an (Triptan-Non-Responder). Die Subkutaninjektion von Sumatriptan und Nasensprays (Zolmitriptan und Sumatriptan) kommen aufgrund ihres schnellen Wirkeintritts dann zum Einsatz, wenn die Attacken rasch beginnen, zum Beispiel aus dem Schlaf heraus bereits mit stark ausgeprägter Symptomatik bestehen oder mit stark ausgeprägten Begleitsymptomen wie Übelkeit und Erbrechen einhergehen. Mutterkornalkaloide (Ergotaminpräparate) werden zur Migränetherapie nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt.

Es ist wichtig, die Patienten zu Beginn einer Therapie darauf hinzuweisen, dass eine frühzeitige Einnahme der Akutmedikation in ausreichender Dosierung eine bessere Wirkung zeigt als eine verspätete oder fragmentierte Einnahme subtherapeutischer Dosierungen. Triptane sollten bei schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen (Angina pectoris, KHK, nach Myokardinfarkt, nach TIA und Schlaganfall oder bei fortgeschrittener peripherer arterieller Verschlusskrankheit) nicht eingesetzt werden. Insgesamt sind die Daten zur Sicherheit der Triptananwendung 25 Jahre nach der Markteinführung jedoch gut. Die Triptane Naratriptan und Almotriptan sind sowohl auf ärztliche Verordnung als auch ohne Rezept in der Apotheke frei verkäuflich. Patienten, die mit einem NSAR zur Attackentherapie gut zurechtkommen, müssen nicht auf eine Behandlung mit einem Triptan umgestellt werden.

Tabelle 1:

Diagnosekriterien der Migräne nach der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (3)

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

Tabelle 2:

Indikation zur medikamentösen Migräneprophylaxe (1)

- Drei und mehr Migräneattacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen.
- Migräneattacken, die regelmässig länger als 72 Stunden anhalten.
- Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den Empfehlungen zur Akuttherapie (inkl. Triptane) nicht ansprechen.
- Patienten, welche die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren können.
- Bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- und Migränemitteln an mehr als 10 Tagen im Monat.
- Bei komplizierten Migräneattacken mit beeinträchtigenden (z.B. hemiplegischen) und/oder lang anhaltenden Auren.
- Nach einem migränösen Hirninfarkt bei Ausschluss anderer Infarktursachen.

Notfallbehandlung starker Attacken

Die Leitlinie empfiehlt zur akuten Behandlung der Migräne die Gabe von 1000 mg Lysin-Acetylsalicyl-Säure intravenös oder die Gabe von subkutanem Sumatriptan 6 mg. Die Antiemese kann mit Metoclopramid 10 mg intravenös erfolgen. Hält ein Migräneanfall länger als 72 Stunden an (Status migraenosus), ist eine kurzzeitige Gabe von Kortikosteroiden (z.B. Prednisolon 1 mg/kg KG) sinnvoll.

Migräneprophylaxe

Indikationen zur Migräneprophylaxe

Eine Migräneprophylaxe sollte den Patienten angeboten werden, wenn die Migräneattacken schwer beeinträchtigen und häufig auftreten (*Tabelle 2*). Eine Migräneprophylaxe gilt als erfolgreich, wenn es gelingt, Anfallsschwere und Anfallshäufigkeit um 50 Prozent oder mehr zu reduzieren. Das Führen eines Kopfschmerzkalenders zur Indikationsstellung einer Migräneprophylaxe und zur Beurteilung der Wirksamkeit ist sinnvoll.

Nicht medikamentöse Migräneprophylaxe

An erster Stelle sind in der Migräneprophylaxe nicht medikamentöse Verfahren zu empfehlen. Gute Evidenz besteht für den Einsatz von regelmässigem Ausdauersport, für Entspannungsverfahren wie progressive Muskelrelaxation nach Jacobsen und Biofeedback. Die Aufklärung der Patienten über die Erkrankung selbst, die korrekte Einnahme der Medikation und die Behandlung sind bereits migräneprophylaktisch wirksam. Die Empfehlungen zur nicht medikamentösen Therapie der Migräne sind in einer eigenen Leitlinie zusammengefasst (5).

Medikamentöse Migräneprophylaxe

Bei zunehmender Häufigkeit sollten die nicht medikamentösen Verfahren durch eine medikamentöse Migräneprophylaxe ergänzt werden. Die Behandlung mit Migräneprophylaktika sollte grundsätzlich in langsam aufsteigender Dosierung erfolgen. Die Effekte stellen sich oft erst nach Wochen ein, Nebenwirkungen jedoch häufig sofort. Über wichtige Nebenwirkungen sind die Patienten vorab aufzuklären, um die Therapietreue zu verbessern. Nicht immer sind die in der Leitlinie empfohlenen Dosierungen tatsächlich notwendig, ein Teil der Betroffenen spricht auf niedrige Dosierungen von Prophylaktika an. Bei guter Wirksamkeit wird die Behandlung für 6 bis 12 Monate durchgeführt.

Welche Wirkstoffe für die Prophylaxe?

In kontrollierten Studien belegt ist die gute migräneprophylaktische Wirksamkeit der Betablocker Propranolol und

Metoprolol sowie des Kalziumantagonisten Flunarizin, der Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramat, ebenso von Amitriptylin. Erste Wahl, und dem Allgemeinarzt in der Anwendung sicherlich gut vertraut, ist ein Betablocker. Metoprolol und Bisoprolol zeichnen sich gegenüber Propranolol dadurch aus, dass sie einmal täglich gegeben werden können, was verglichen mit einer Mehrfacheinnahme die Therapietreue erhöht.

Die individuelle Auswahl der Prophylaktika sollte sich jedoch mehr an den Lebensumständen und Begleiterkrankungen orientieren als an der Migräne selbst. Amitriptylin und Flunarizin können mit einer Gewichtszunahme einhergehen, sind also nicht für ohnehin übergewichtige Patienten oder solche mit metabolischem Syndrom geeignet. Flunarizin und Topiramat können eine bestehende depressive Symptomatik verstärken. Amitriptylin wirkt schlafanstossend und kann eine depressive Symptomatik günstig beeinflussen. Betablocker sind besonders geeignet, wenn zusätzlich eine arterielle Hypertonie besteht. Neben diesen Substanzen gibt es weitere Medikamente, die in randomisierten klinischen Studien ihre Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe gezeigt haben, deren Anwendung allein zur Migräneprophylaxe jedoch eine Off-label-Behandlung darstellt. Ein Beispiel hierfür ist Candesartan, es zeigt eine gute migräneprophylaktische Wirkung, ist für diese Indikation jedoch nicht zugelassen. Besteht eine arterielle Hypertonie, kann der günstige Effekt von Candesartan auf die Migräne jedoch ausgenutzt werden. Valproinsäure sollte trotz guter Wirksamkeit nur noch mit Einschränkungen eingesetzt werden, da ein deutlich erhöhtes Risiko für kindliche Fehlbildungen besteht. Hierüber sollte bei der Verordnung auch schriftlich aufgeklärt werden.

Chronische Migräne

Treten an 15 oder mehr Tagen im Monat Kopfschmerzen auf, bei denen mindestens an 8 Tagen die Kriterien einer Migräne erfüllt werden, spricht man von einer chronischen Migräne. Bei einer Chronifizierung steigt die psychische Komorbidität der Patienten erheblich an, ebenso die Anzahl der Ausfalltage am Arbeitsplatz. Die Beeinträchtigung in den Alltagsfunktionen, in Familie und Beruf ist ganz erheblich. Patienten mit chronischer Migräne bedürfen nach Möglichkeit einer kombinierten nicht medikamentösen und medikamentösen Migräneprophylaxe. Psychische Begleiterkrankungen (Angststörung, Depression) sollten zusätzlich behandelt werden. Zur Prophylaxe der chronischen Migräne selbst wurde die Wirksamkeit von Topiramat und von Botulinumtoxin gezeigt, hingegen konnte die Wirksamkeit von Botulinumtoxin bei episodischer Migräne nicht nachgewiesen werden. Die Behandlung mit Botulinumtoxin A erfolgt durch in der Therapie

chronischer Migräne erfahrene Neurologen. Eine Voraussetzung ist der vorherige Einsatz von mindestens zwei anderen Prophylaktika.

Neue Entwicklungen in der Migränerforschung und -therapie

Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) wurde bereits vor Jahren als eines der Schlüsselmoleküle in der Pathophysiologie der Migräne identifiziert. CGRP-Spiegel steigen im akuten Migräneanfall an, eine Behandlung mit Sumatriptan lässt sie absinken. CGRP hat im Körper zahlreiche Funktionen und ist ein potenter Vasodilatator. Zunächst wurden CGRP-Antagonisten entwickelt, aufgrund von Leberwerterhöhungen erreichte allerdings bisher keines der untersuchten Präparate eine Zulassung (6). Eine weitere Möglichkeit, die CGRP-Ausschüttung und -Wirkung bei Migräne zu modifizieren, sind humanisierte monoklonale Antikörper. Diese sind gegen CGRP gerichtet (Fremanezumab, Galcanezumab, Eptinezumab) und können zirkulierendes CGRP in der Blutbahn binden. Ein weiterer Antikörper (Erenumab) ist gegen die CGRP-Rezeptoren gerichtet und kann damit die Wirkung von CGRP blockieren. Diese vier monoklonalen Antikörper werden weltweit derzeit in grossen kontrollierten, randomisierten klinischen Studien zur Migräneprophylaxe untersucht. Die Präparate werden im Abstand von vier Wochen subkutan injiziert. Die bisher publizierten Studiendaten zeigen ein vergleichbar gutes oder besseres Ansprechen als bis anhin verfügbare Migräneprophylaktika bei der episodischen und der chronischen Migräne. Die Stärke liegt jedoch in der bis jetzt dokumentierten niedrigen Rate unerwünschter Wirkungen der Präparate (7). Daten zur Langzeitsicherheit und -anwendung stehen jedoch überwiegend noch aus. Im Juli 2018 erteilte die Schweizerische Heilmittelbehörde Swissmedic dem gegen den CGRP-Rezeptor gerichteten monoklonalen Antikörper Erenumab (Aimovig®) die Zulassung.

Neurostimulationsverfahren

Bei der nicht invasiven Neurostimulation mittels Supraorbitalstimulator wird der Stimulator auf die Stirn aufgesetzt und hierbei mit einer Klebeelektrode befestigt. Die Anwendung über 20 Minuten täglich erwies sich in einer randomisierten, scheinstimulationskontrollierten Studie als wirksam.

Haus- oder Facharzt?

Die Mehrzahl der Patienten ist hausärztlich gut zu versorgen. Eine Bildgebung ist bei der Migräne keineswegs immer erforderlich, sondern nur, wenn die Anamnese Besonderheiten aufweist (z.B. Beginn der Migräne nach dem 50. Lebensjahr, ungewöhnliche klinische Präsentation). Entscheidend ist es, sich ausreichend Zeit für die Anamnese der Patienten zu neh-

men. Mit Edukation kann der Hausarzt erheblich zur guten Versorgung der Patienten beitragen. Die Akuttherapie mit NSAR und/oder Triptanen kann hausärztlicherseits erfolgen. Eine Prophylaxe mit einem Betablocker kann durch den Hausarzt begonnen werden, auch ein Trizyklikum mit den notwendigen Kontrollen des EKG ist hausärztlicherseits sicher gut zu verantworten. Patienten mit chronischer Migräne, Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch oder solche, die auf die Prophylaxe nicht gut ansprechen und bei denen die psychiatrische Komorbidität zunimmt, sollten zum Facharzt überwiesen werden.

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend stehen für die Akuttherapie der Migräne Analgetika und NSAR sowie Triptane, zu deren Anwendung wir mittlerweile auf mehr als zwei Jahrzehnte zurückblicken, zur Verfügung. Hinsichtlich der Prophylaxe liegen mittlerweile auch gute Studiendaten zur Anwendung nicht medikamentöser Verfahren wie Ausdauersport und Entspannungstraining vor. Die medikamentöse Prophylaxe kann mit Betablockern, trizyklischen Antidepressiva, Flunarizin, Topiramaten und Nahrungsergänzungsmitteln (Magnesium, Vitamin B₂, Coenzym Q10) erfolgen. Die chronische Migräne kann erfolgreich mit Topiramaten und Botulinumtoxin A behandelt werden. Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder CGRP-Rezeptoren stellen eine künftige Behandlungsoption der Migräne dar. Seit Juli 2018 ist mit Erenumab der erste monoklonale Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor in der Schweiz verfügbar. **X**

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Charly Gaul
Migräne- und Kopfschmerzambulanz Königstein
D-61462 Königstein

Interessenkonflikte: C. Gaul erhielt Vortragshonorare und Honorare für Advisory Boards von Pharm-Allergan, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cerbotec, Desitin Arzneimittel, electroCore, Grünenthal, Hormosan Pharma, Lilly, Novartis Pharma, Ratiopharm, Reckitt Benckiser und TEVA, und besitzt keine Aktien oder Anteile pharmazeutischer Unternehmen.

Literatur:

1. Diener HC, Gaul C, Kropp P et al.: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. AWMF-Register Nummer: 030-057.
2. Grobe TG, Steinmann S, Szecsenyi J, Barmer: Arzt Report 2017. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders ICHD-3, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38: 1–21.
4. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D et al.: Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. Neurology 2015; 84: 688–695.
5. Kropp P, Meyer B, Dresler T et al.: Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne; Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. Schmerz 2017; 31: 433–447.
6. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K et al.: CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. Nat Rev Neurol 2018 Apr 24. doi: 10.1038/s41582-018-0003-1. (Epub ahead of print).
7. Israel H, Neeb L, Reuter U: CGRP Monoclonal Antibodies for the Preventative Treatment of Migraine. Curr Pain Headache Rep 2018; 22: 38.
8. Riederer F, Penning S, Schoenen J: Transcutaneous Supraorbital Nerve Stimulation (t-SNS) with the Cefaly® Device for Migraine Prevention: A Review of the Available Data. Pain Ther. 2015 Oct 14. (Epub ahead of print).

Dieser Artikel erschien zuerst in «Der Allgemein- arzt», 2018; 40 (14) Seite 18–21. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung.