

Migräneprophylaxe

Ein Strategiepapier aus der Abteilung Kopfweg und Schmerz

Peter S. Sandor

Im Gegensatz zur Migräne-Akuttherapie, welche die Attacke lindern oder (idealerweise) beenden soll, dient die Prophylaxe dazu, die Auftretenswahrscheinlichkeit einer neuen Attacke zu verringern. Während also das Ziel sein muss, akut wirksame Medikamente möglichst selten zu nehmen – und auf keinen Fall mit grosser Regelmässigkeit –, sollte die Prophylaxe, im Sinne einer «Kur», täglich (zum Teil mehrmals) und möglichst ohne Ausnahme genommen werden. Vielen Patienten muss dieser Unterschied ebenso gründlich erklärt werden wie der Umstand, dass prophylaktische Medikamente im Anfall nicht wirken.

Jedem, wo man die Unterscheidung macht zwischen Substanzen oder den Gruppen, denen sie zugehören, gibt es eine grössere oder kleinere Zahl von Medikamenten, die man als Migräneprophylaktika bezeichnen kann. Sicher sind es deutlich über zehn. In der Folge soll das Augenmerk auf diejenigen Substanzen gerichtet werden, die «evidence based» sind. Der Ansatz für ihre Auswahl soll jedoch nicht alleine diesem, sondern in erster Linie klinisch-praktischen Kriterien folgen. Im Text werden die klinisch wichtigsten Aspekte ausgewählter Substanzen diskutiert, in *Tabelle 1* finden sich umfangreichere Informationen.

Weder die Auswahl der Substanzen noch die genannten Referenzen sind vollständig, sondern spiegeln die gegenwärtige Strategie des Autors bei der Behandlung der Migräne wider. Für eine vollständigere Übersicht, inklusive einer Beschreibung der zugrunde liegenden Mechanismen, sei auf die Arbeit von Silberstein und Goadsby (16) verwiesen.

Richtige Diagnose

Die Behandlung einer falsch diagnostizierten Erkrankung wird, in der Regel, mit einem ausbleibenden Therapieerfolg «bestraft», und umso mehr, je spezifischer die therapeutische Massnahme ist. Für richtige Kopfwegdiagnosen sei auf die Inter-

nationale Kopfschmerzklassifikation hingewiesen (International Classification of Headache Disorders, ICHD-II [9]), die auch auf der Website der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft zu finden ist (www.i-h-s.org).

Trigger vermeiden

Vor aller medikamentösen Therapie gilt es, Trigger zu identifizieren und diese zu vermeiden. Wichtig für den Patienten: Die meisten Trigger sind individuell (18).

«Klassiker»

Die klassischen Substanzen unter den Prophylaktika sind Valproat, Beta-blocker und Amitriptylin. Die Wirksamkeit dieser Medikamente ist schon einige Zeit belegt, und sie werden unter Fachkollegen seit langem eingesetzt, weshalb sie an dieser Stelle nicht ausführlich besprochen werden sollen. Ihre für die Praxis relevanten Charakteristika wurden an anderer Stelle ausführlich diskutiert (16). Für den schnellen Gebrauch sind sie trotzdem in *Tabelle 1* subsumiert.

«Natürliche», aber monotherapeutische Substanzen

Diese Substanzen, nämlich Magnesium (10), Riboflavin (14) und Coenzym Q10 (15), sind bei Migräne prophylaktisch wirksam und reine Substanzen (keine Kombinationspräparate), die mehrere Charakteristika gemeinsam haben. Sie alle spielen beim mitochondrialen Energiestoffwechsel eine wichtige Rolle: Während Riboflavin und Coenzym Q10 mitochondriale Ko-Enzyme sind, hat Magnesium ausser im Mitochondrium

Tabelle 1: **Migräneprophylaktika (evidence-based)**

Substanzgruppe	Substanz(en)	Dosierung	Therapeutischer Gewinn*	Nebenwirkung (Auswahl)	Kontraindikation
Betablocker	Propranolol	individuell		in 10–15% Depression	Asthma
	Metoprolol	(so hoch wie		Blutdrucksenkung	ggf. kardial
	Bisoprolol	möglich bei guter	~ 40%	Schlafstörungen	Raynaud-Phänomen
	Atenolol	Verträglichkeit)		Potenzstörungen	
	Timolol				
Antiepileptika	Valproat	500–1000 mg/Tag	> 40%	Tremor, Haarausfall, Hirsutismus	Schwangerschaft, Hepatitis
	Gabapentin	1200–3600 mg/Tag	22%	Schwindel, Müdigkeit, mentale Störung	Nierenversagen (rein renal metabolisiert)
	Topiramate	25–100 mg/Tag	> 30%	Gewichtsverlust; Parästhesie (50%), mnestic Defizite (7%)	Schwangerschaft
	Lamotrigin	50–300 mg/Tag	offene Studie	falls langsam titriert, gute Verträglichkeit, ausser Hautausschlägen; selten Stevens-Johnson-Syndrom	Überempfindlichkeit, Nierenversagen, Migräne ohne Aura (nur bei Migräne mit Aura oder Aura ohne Kopfweg wirksam)
mitochondrial wirksame Substanzen	Vitamin B ₂ = Riboflavin	400 mg morgens	37%	Xanthinurie (gelber Urin)	keine
	Magnesium	> 24mmol/Tag	18%	Diarrhö	Diarrhö
	Koenzym Q10	300 mg/Tag	33%	selten Allergie	keine
Kalziumkanal-antagonisten	Flunarizin	10 mg/Tag	42%	Gewichtszunahme, Müdigkeit, Depression, selten extrapyramidale Nebenwirkungen	Schwangerschaft, M. Parkinson, anamnestisch Depression
	Verapamil	80–680 mg/Tag	? (alte Studien)	Obstipation, kardial	kardiale Überleitungsstörungen (QT-Zeit)
Antidepressiva	Amitriptyline	10–150 mg/Tag	? (eher niedrig)	anticholinerge Wirkungen, Gewichtszunahme	Engwinkelglaukom, Prostataerkrankungen, Schwangerschaft
	Fluoxetine	10 bis 40 mg/Tag (max. 80 mg)	?	wenig anticholinerge Effekte (Hypo-)Manie	Manie

* therapeutischer Gewinn = Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der Anfallsfrequenz (Verum – Placebo)

noch eine Vielzahl weiterer Funktionen im Metabolismus.

Gemeinsam ist diesen Substanzen ihre exzellente Verträglichkeit. Riboflavin (400 mg morgens) ist, abgesehen von Xanthinurie (stark gelbem Urin), nebenwirkungsfrei, Koenzym Q10 (300 mg/Tag) ebenfalls, jedoch

relativ teuer. Magnesium beschleunigt die Darmpassage, kann jedoch neben seiner positiven Wirkung auf die Migräne bei Tendenz zur Obstipation auch diese beheben. Es hat sich bewährt, sich beim Aufdosieren von Magnesium Zeit zu lassen: Man beginnt mit 5 mmol/Tag über eine

Woche, steigert etwa wöchentlich um 5 mmol (mit Zieldosis 25 bis 30 mmol/Tag) und kann so oftmals eine Diarrhö vermeiden. Die Zieldosis scheint für die Wirksamkeit wesentlich zu sein: Während die Studie mit 10 mmol/Tag negativ war (11), war diejenige mit 24 mmol/Tag positiv (10).

Tabelle 2:

«Positive Nebenwirkungen» – Kriterien zur Auswahl von Migräneprophylaktika

Nebenindikation	Substanz(klasse)
Angststörung, Bluthochdruck	Betablocker
Insomnie	sedierendes Trizyklikum nocte (z. B. Amitriptylin)
Obstipation	Magnesium
Übergewicht	Topiramat
Depression	Antidepressivum in adäquater Dosierung

Die Patienten wünschen nebenwirkungsarme Therapien, wie wir Ärzte ja auch. «Natürliche» Substanzen werden häufig nachgefragt. Im Vergleich zu pflanzlichen Extrakten haben oben genannte Prophylaktika den Vorteil, dass sie als Monosubstanzen in ihren Interaktionen viel berechenbarer sind als die häufig nur unvollständig analysierten Pflanzengemische – und ausserdem in ihrer Zusammensetzung stabil.

Neue Antiepileptika

Hier sind – für die Praxis relevant – drei Substanzen zu nennen: Gabapentin, Topiramat und Lamotrigin. Gabapentin wurde als erste bei Migräne untersucht (2, 7), die Studienlage ist jedoch nicht wirklich überzeugend (siehe auch [15]), und auch die praktische Erfahrung lässt diese Substanz eher in den Hintergrund rücken, wenn es um eine neu zu beginnende Migräneprophylaxe geht. Topiramat wurde in mehreren grossen Studien gut untersucht und zeigte sich als wirksam (1, 3, 8, 17). In meiner Erfahrung sind zwei Nebenwirkungen für die Patienten besonders wichtig. Einerseits akrale Parästhesien, die etwa in der Hälfte der Fälle auftreten und durch Kaliumgabe problemlos gestoppt werden können. Andererseits kognitive Störungen, die in den Studien bei etwa jedem 14. Teilnehmer (ca. 7%) beschrieben wurden. Beide sind, falls gut darüber aufgeklärt wird, in praxi ein kleines Problem. Anzumerken ist die mit Topiramat assoziierte Gewichtsabnahme als eine von den meisten erwünschte Nebenwirkung. Lamotrigin ist im Kontext der Mi-

gräne interessant, da es, wie jüngere, nicht plazebokontrollierte Untersuchungen zeigen, selektiv auf Migräneauraen oder Migräne mit Aura zu wirken scheint, nicht aber bei Migräne ohne Aura (5). Weitere, kontrollierte Studien sind jedoch notwendig, um dies zu bestätigen.

Sonstige Substanzen

Flunarizin ist eine alte Substanz (6), gut wirksam auch bei schwereren Migräneformen und in meiner und der Erfahrung anderer (allerdings ohne dass dies durch Studien belegt wäre) bei komplexen und prolongierten Auren hilfreich. Eine Gewichtszunahme ist jedoch vorprogrammiert und Depression eine häufige Nebenwirkung, insbesondere nach einigen Monaten. Ausser dem bereits in der Rubrik «Klassiker» genannten Antidepressivum Amitriptylin ist sicher noch das Fluoxetin zu nennen, für das (wie auch für andere moderne Antidepressiva) die Studienlage sicher schlechter ist als für die älteren Substanzen, das Nebenwirkungsprofil ist aber deutlich besser. Serotoninantagonisten wie Pizotifen und Methysergid spielen, aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsspektrums, im Alltag eine untergeordnete Rolle.

Nichtmedikamentöse Massnahmen

Die wichtigste dieser Massnahmen, neben der bereits oben genannten Vermeidung von Auslösefaktoren, ist sicherlich die «regelmässige Ausgleichsbewegung ohne Leistungszwang», für deren Wirksamkeit bereits erste wissenschaftliche Hinweise

vorliegen (4). Zwei- bis dreimal wöchentlich aerobes Training, sei es als Joggen, Radfahren, Langlaufen oder Aqua-fit, scheint in ähnlicher Grössenordnung zu wirken wie pharmakotherapeutische Massnahmen. Es gibt noch eine Vielzahl an Massnahmen, die oftmals in Ergänzung zur Pharmakotherapie sinnvoll eingesetzt werden können, es sei hier lediglich auf die Übersicht in (12) verwiesen.

«Positive Nebenwirkungen»

Da, wie eingangs schon erwähnt und in Übersicht und Tabelle auch sofort sichtbar, eine Vielzahl verschiedener Substanzen aus unterschiedlichen Substanzklassen bei Migräne prophylaktisch wirksam sind, ist es sinnvoll, ja sogar notwendig, «mit den Nebenwirkungen zu zielen». Komorbiditäten (s. Artikel Dr. Schopper) sind ein wichtiges Auswahlkriterium für eine bestimmte Substanz. Aspekte aus Anamnese und Status, die aus ärztlicher Sicht nicht pathologisch sind, aber doch die Lebensqualität beeinträchtigen (z.B. mässige Obstipation), können die Motivation des Patienten, ein Medikament konsequent zu nehmen, deutlich erhöhen – und damit die Compliance. Dies vergrössert naturgemäss den therapeutischen Erfolg auch für die Migränebehandlung – und nichts anderes wollen wir ja für unsere Patientinnen und Patienten. ■



*Dr. med. Peter S. Sandor
Oberarzt, Leiter Abt. Kopfweh & Schmerz
Neurologische Klinik
UniversitätsSpital Zürich*

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Brandes JL, Saper JR, Diamond M et al. (2004): Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 965–973.
2. 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.
3. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C et al. (2004): Topiramate in migraine prophylaxis – results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J. Neurol.* 251: 943–950.
4. Koseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy AO (2003): Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia* 23: 972–976.
5. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V (2005): Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J. Neurol. Neurosurg.-Psychiatry* 76: 1730–1732.
6. Leone M, Grazi L, La Mantia L, Bussone G (1991): Flunarizine in migraine: a minireview. *Headache* 31: 388–391.
7. Mathew NT, Rapoport A, Saper J et al. (2001): Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 41: 119–128.
8. Mei D, Capuano A, Vollono C et al. (2004): Topiramate in migraine prophylaxis: a randomized double-blind versus placebo study. *Neurol. Sci.* 25: 245–250.
9. Olesen J. (2005): *The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition: application to practice.* *Funct. Neurol.* 20: 61–68.
10. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R (1996): Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 16: 257–263.
11. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C et al. (1996): Magnesium in the prophylaxis of migraine – a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 16: 436–440.
12. Sandor PS, Afra J (2005): Nonpharmacologic treatment of migraine. *Curr. Pain Headache Rep.* 9: 202–205.
13. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G et al. (2005): Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 64: 713–715.
14. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M (1998): Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 50: 466–470.
15. Schoonman GG, Wiendels NJ, Ferrari MD (2002): Gabapentin in migraine prophylaxis: is it effective and well tolerated? *Headache* 42: 235.
16. Silberstein SD, Goadsby PJ (2002): Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 22: 491–512.
17. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D (2004): Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch. Neurol.* 61: 490–495.
18. Zivadinov R, Willheim K, Sepic-Grahovac D et al. (2003): Migraine and tension-type headache in Croatia: a population-based survey of precipitating factors. *Cephalalgia* 23: 336–343.

