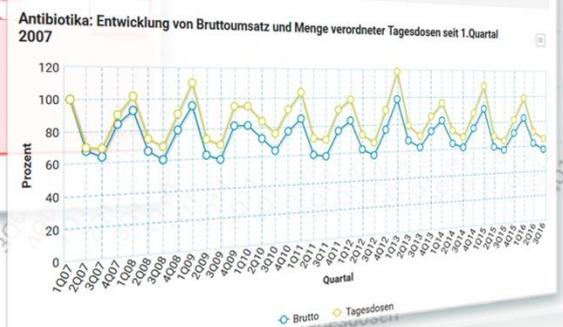


Rx-Trendbericht: Thema im Fokus



Migräne – Therapie und Prophylaxe

Autorinnen: Kerstin Klimke, Marie-Luise Rosenbusch, Maïke Schulz

Berlin, 09.11.2020

Korrespondenz an:

Kerstin Klimke, kklimke@zi.de

Migräne – Therapie und Prophylaxe

Pathophysiologie und Epidemiologie

Migräne ist charakterisiert durch chronisch-rezidivierende, anfallsweise auftretende, häufig halbseitige Kopfschmerzen wechselnder Häufigkeit, Stärke und Dauer [1]. Typische Begleiterscheinungen der 4-72 Stunden dauernden Migräneattacken sind Übelkeit und Erbrechen sowie Licht- und Lärmempfindlichkeit. Mit einer Prävalenz von 14% tritt Migräne bei Frauen häufiger auf als bei Männern mit 8% und ist somit die häufigste neurologische Erkrankung. Wenn an 15 oder mehr Tagen im Monat Kopfschmerzen bestehen und dabei an mindestens 8 Tagen die Kriterien einer Migräneattacke erfüllt sind, handelt es sich um eine chronische Migräne in Abgrenzung zur episodischen Form. [2]

Die Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt, eine familiäre Belastung lässt sich in 60-70% der Fälle nachweisen. Auslösende Faktoren sind u.a. psychischer Stress, Alkoholgenuss oder hormonelle Schwankungen. Der spezielle Migränekopfschmerz basiert nach gegenwärtigem Erkenntnisstand auf einer neurogenen, also durch verstärkte Nerventätigkeit in diesem Bereich hervorgerufenen Entzündungsreaktion an den Arterien der Hirnhäute, wo Entzündungsbotenstoffe freigesetzt werden. Infolgedessen wird neben der Schmerzattacke auch eine Entzündung, Schwellung und Dilatation (Weitstellung) der Gefäßwände ausgelöst. Hierbei ist besonders der Entzündungsmediator Calcitonin gene-related peptide (CGRP) von Bedeutung, welcher u. a. in Nervenfasern des Trigeminusnervs gebildet, im Initialstadium der Migräneattacke dort vermehrt freigesetzt wird und für die Gefäßdilatation verantwortlich ist. Eine wichtige Rolle im Rahmen der Regulierung des Schmerz- und Entzündungsgeschehens spielen Serotoninrezeptoren vom Typ 5-HT_{1B+1D}. Die 5-HT_{1B}-Rezeptoren befinden sich auf der glatten Muskulatur der Blutgefäße in den Hirnhäuten. Werden sie stimuliert, können sich die im Migräneanfall dilatierten Gefäße wieder zusammenziehen. 5-HT_{1D}-Rezeptoren sind hauptsächlich auf schmerzleitenden Nervenfasern lokalisiert und regulieren dort die Freisetzung von Schmerz- und Entzündungsmediatoren. [1]

Medikamentöse Therapie

Gemäß den pathogenetischen Vorstellungen von Migräne wird versucht, die klinischen Symptome Übelkeit und Erbrechen, den Schmerz und die Entzündung sowie die Gefäßstörungen zu beeinflussen. Dabei wird zwischen der Behandlung der akuten Migräneattacke und der Migräneprophylaxe im Intervall unterschieden. [1]

Akuttherapie der Migräne

Nach möglichst sofortiger Reizabschirmung sind Analgetika wie Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika wie Ibuprofen, Naproxen und Diclofenac bei der Behandlung von leichten und mittelschweren Migräneattacken wirksam. Zur Reduktion der Übelkeit/des Erbrechens ist die gleichzeitige Gabe (vor der Einnahme des Schmerzmittels) eines motilitätssteigernden Antiemetikums (z.B.

Metoclopramid) geeignet [1]. Patienten¹, bei denen Analgetika und nichtsteroidale Antirheumatika nicht ausreichend wirksam sind oder Patienten mit schweren Migräneattacken sollten mit 5-HT_{1B/1D}-Agonisten (Triptanen) behandelt werden [2]. Die Bindung der Triptane an diese Rezeptoren löst verschiedene Effekte aus. Neben der Konstriktion der im Migräneanfall dilatierten Gefäße wird auch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren (u.a. CGRP) gehemmt und die Schmerzweiterleitung unterbrochen [1]. Leider ist die kontrahierende Wirkung nicht auf die betroffenen Blutgefäße begrenzt, so dass Herz-Kreislauf- und andere Gefäßerkrankungen eine Kontraindikation darstellen. Nebenwirkungen der Triptane sind z.B. vorübergehendes Kribbeln, Kältegefühl, Schmerzen, Hautrötung, Schwindel, Müdigkeit [1]. Der erste Wirkstoff dieser Gruppe war das 1993 in Deutschland zugelassene Sumatriptan. Bei den später entwickelten Substanzen wurden im Vergleich zum Sumatriptan die pharmakologischen Eigenschaften (z.B. Halbwertszeit, Lipophilie, orale Bioverfügbarkeit) variiert und optimiert. Zurzeit sind 7 Triptane auf dem deutschen Markt verfügbar: Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan. Grundsätzlich sind Triptane rezeptpflichtig. Ausnahmen hiervon gibt es für Naratriptan und Almotriptan, allerdings nur nach Erstdiagnose durch einen Arzt und in einer Packungsgröße von 2 Stück. Auch für Sumatriptan ist die partielle Aufhebung der Verschreibungspflicht erneut im Gespräch² (2013 hatte der Bundesrat nicht zugestimmt). Bundesgesundheitsministerium und Sachverständigenausschuss des BfArM haben sich bereits dafür ausgesprochen [8].

Wenn Schmerzmittel oder Triptane bei schweren, sehr lange andauernden Migräneanfällen nicht wirksam sind, kann nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung als Mittel der 2. Wahl auch Ergotamin eingesetzt werden. Mit dem Auftreten von zusätzlichen Nebenwirkungen im Vergleich zu den selektiver auf 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren wirkenden Triptanen muss jedoch gerechnet werden. Häufig sind Kribbeln und Taubheitsgefühl, Benommenheit, Durchfall, Erbrechen, Seh- und Durchblutungsstörungen sowie Ödeme und Juckreiz. Ein Ergotamin-Übergebrauch führt zu Dauerkopfschmerz, Muskelbeschwerden und Spasmen der arteriellen Gefäßmuskulatur [1]

Da viele der für die Migränetherapie genutzten Schmerzmittel rezeptfrei in der Apotheke erhältlich sind, spielt die Selbstmedikation bei der Behandlung von Migräneattacken eine große Rolle. Für die im Rahmen des Rx-Trendberichts durchgeführten Analysen stehen jedoch ausschließlich die zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordneten Arzneimittel zur Verfügung. Somit wird sowohl der Anteil der auch rezeptfrei verfügbaren Wirkstoffe als auch die Gesamtmenge der für die Migränetherapie genutzten Schmerzmittel unterschätzt.

Im Jahr 2019 wurden bundesweit 30,5 Millionen DDD (DDD = defined daily dose; rechnerische Größe für Arzneimittelverbrauchsstudien) von Triptanen und Ergotamin verordnet. Beide haben außer der Akutbehandlung von Migräne keine weiteren Anwendungsgebiete (außer Sumatriptan-

¹ Aus Gründen der Lesbarkeit wird im gesamten Text das generische Maskulinum genutzt. Selbstverständlich ist hiermit auch die weibliche Form gemeint.

² Sumatriptan 50 mg zur oralen Anwendung, Packungsgröße 2 Tabletten, wird lt. Bundesgesetzblatt vom 28.10.2020 aus der Verschreibungspflicht entlassen.

Injektionslösung bei Cluster-Kopfschmerz). Die Anteile der verschiedenen Wirkstoffe an diesen DDD sind in Abbildung 1 dargestellt.

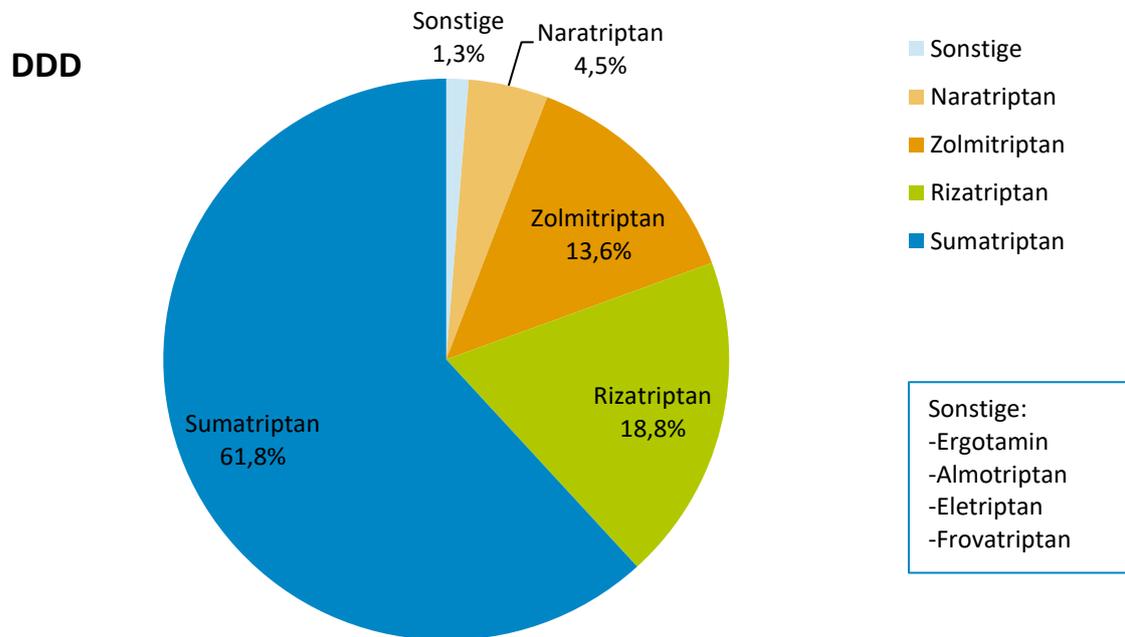


Abb. 1: Anteile verordneter DDD der einzelnen Wirkstoffe von Triptanen und Ergotamin 2019 in Deutschland (GKV), Datenquelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage der Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V.

Das Verordnungsgeschehen wird mit einem Anteil von fast zwei Dritteln von Sumatriptan dominiert. Daneben spielen Rizatriptan mit 18,8 % Verordnungsanteil und Zolmitriptan mit 13,6% noch eine nennenswerte Rolle. Dass Almotriptan, Eletriptan und Frovatriptan nur sehr geringe Verordnungsanteile von jeweils unter 1 % aufweisen, dürfte nicht auf substanzspezifische Besonderheiten zurückzuführen sein, sondern vielmehr an den teils erheblichen Mehrkosten für die Patienten liegen. Bei diesen drei Wirkstoffen übersteigen die Abgabepreise aller im Handel befindlichen Packungen den Festbetrag. Ergotamin hat als Mittel der Reserve, das nur in einzelnen Fällen angewendet wird, erwartungsgemäß die geringsten Verordnungsanteile.

Medikation der Migränepatienten im Überblick

Auf Basis der vertragsärztlichen Abrechnungsdaten gemäß §295 SGB V und der Arzneiverordnungsdaten gemäß §300 SGB V wurde untersucht, bei wie vielen GKV-Patienten im Jahr 2019 mindestens einmal die gesicherte Diagnose Migräne (ICD-Code G43) kodiert wurde und in welchem Umfang diese mit den verschreibungspflichtigen Migränetherapeutika behandelt wurden. Diese Übersicht zeigt Abbildung 2.

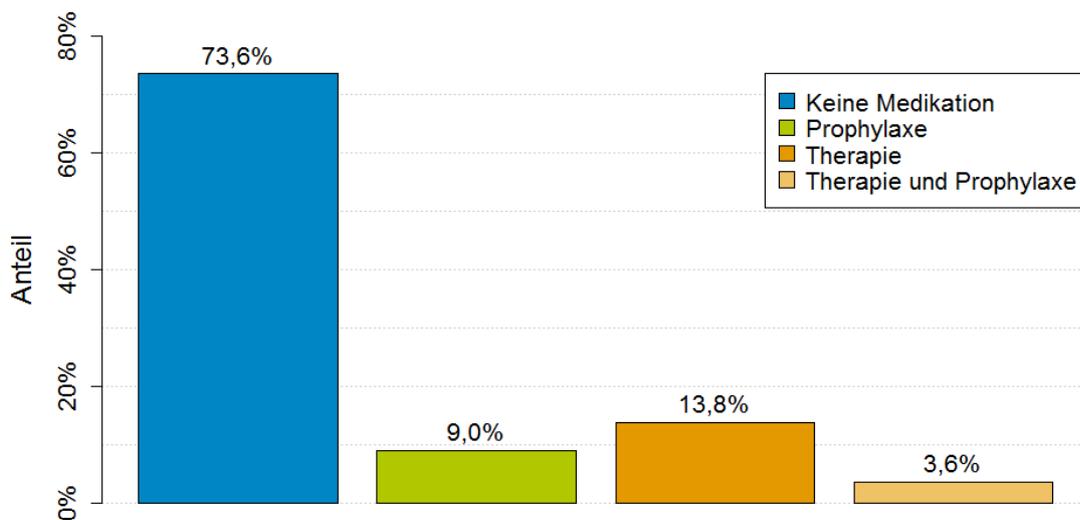


Abb. 2: Prozentualer Anteil der Patienten mit Migränediagnose und Arzneimittelverordnung zur Therapie und/oder Prophylaxe der Migräne im Jahr 2019; Datenquelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage der Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V.

Da nicht zu erwarten ist, dass nach Erstdiagnose immer eine regelmäßige ärztliche Betreuung folgt, wurde auf die Notwendigkeit einer in Folgequartalen wiederholten Diagnosekodierung für die Einbeziehung in die Analyse verzichtet. So konnten fast 3,4 Millionen Patienten mit Migräne identifiziert werden, von denen die meisten (73,6 %) keine migränespezifische Arzneimitteltherapie zu Lasten der GKV erhalten haben. Fast drei Viertel der diagnostizierten Migränepatienten behandeln sich somit ausschließlich mit rezeptfrei erhältlichen Präparaten und nichtmedikamentösen Maßnahmen. 9,0% der Patienten erhielten eine Prophylaxe, 13,8% eine Therapie und 3,6% beides.

Patienten mit Migränediagnose und migränespezifischer Akuttherapie

Die Anzahl der Migränepatienten mit mindestens einer Akuttherapie-Verordnung im Jahr 2019 ist in der folgenden Abbildung 3 dargestellt, aufgeschlüsselt nach den einzelnen verordneten Wirkstoffen.

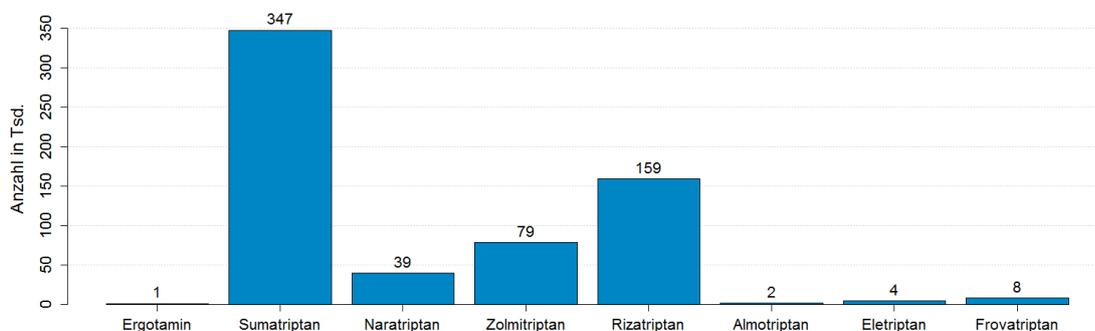


Abb. 3: Anzahl der Patienten mit Migränediagnose und Arzneimittelverordnung zur Akuttherapie der Migräne im Jahr 2019; Datenquelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage der Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V.

Sumatriptan ist der meistverordnete Wirkstoff zur Behandlung von Migräneattacken. Der Wirkstoff steht in Tablettenform, aber auch als Nasenspray und zur subkutanen Injektion zur Verfügung. Die Injektionslösung ist, wie bereits erwähnt, zusätzlich auch zur Anwendung bei Cluster-Kopfschmerzattacken zugelassen. Im Jahr 2019 wurden rund 347.000 der Migränepatienten mit Sumatriptan behandelt, beim zweithäufigsten Wirkstoff Rizatriptan waren es rund 159.000 Patienten. Ergotamin bekamen nur etwa 900 Migränepatienten verordnet.

Migräneprophylaxe

Eine Migräneprophylaxe sollte bei Patienten durchgeführt werden, die drei oder mehr Migräneattacken pro Monat haben oder solche, die sehr lange anhalten, nicht auf die Akutmedikation ansprechen und einen hohen Leidensdruck verursachen [2]. Auch das Risiko eines Medikamentenübergebrauchs ist bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen. Wenn es gelingt, die Anfallshäufigkeit um 50% oder mehr zu reduzieren, gilt die Prophylaxestrategie als wirksam [3]. In Deutschland werden folgende Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe eingesetzt: Betablocker (Metoprolol, Propranolol), Amitriptylin, Flunarizin, Topiramat, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Valproinsäure/Valproat (bis 1.8.2020 zulässiger Off-Label-Use, aktualisierte Regelung s.u.) und CGRP-Antikörper [3]. Alle genannten Wirkstoffe außer den Antikörpern haben daneben noch weitere Einsatzgebiete wie beispielsweise Hypertonie und koronare Herzkrankheit bei den Betablockern, Depressionen bei Amitriptylin, vestibulärer Schwindel bei Flunarizin, Epilepsie bei Topiramat und Valproinsäure sowie u.a. neurologische Erkrankungen (Spastizität) oder Blasenfunktionsstörungen bei Botulinumtoxin. Im Jahr 2019 haben rund 423.000 Patienten (12,6%, s. Abb. 2) mit Migränediagnose eine Prophylaxe erhalten, rund 121.000 davon in Kombination mit einer Akuttherapie. Um die vielfältigen Einsatzgebiete der zur Prophylaxe eingesetzten Wirkstoffe zu berücksichtigen, wurde auch analysiert, ob Patienten mit Migränediagnose gleichzeitig weitere Indikationen für den Einsatz dieser Arzneistoffe haben. In Abbildung 4 wird unter Berücksichtigung der für die jeweilige Medikation relevanten Komorbiditäten gezeigt, wie vielen Patienten welche Migräneprophylaxe-Wirkstoffe verordnet wurden.

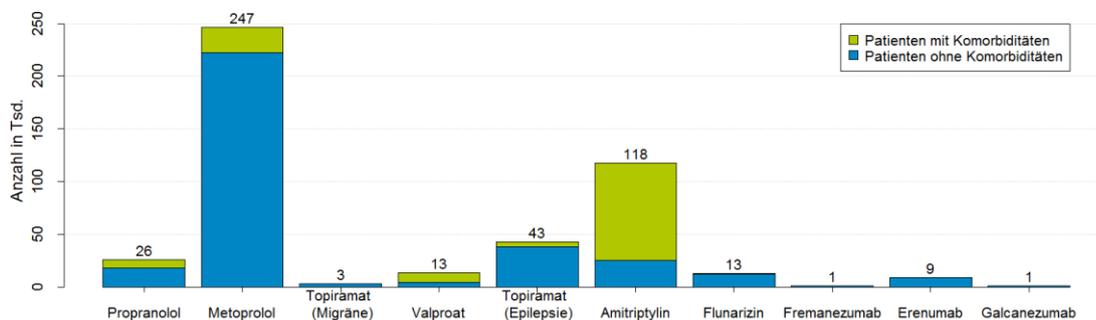


Abb. 4: Anzahl der Migränepatienten mit Verordnungen von Prophylaxe-Arzneimitteln unter Berücksichtigung der relevanten Komorbiditäten im Jahr 2019, Datenquelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage der Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V.

Am häufigsten ist eine Komorbidität als weitere Behandlungsindikation unter den Migränepatienten vorhanden, die Amitriptylin erhalten. Amitriptylin besitzt ein breites Indikationsspektrum, welches neben depressiven und somatoformen Störungen auch neuropathische Schmerzen umfasst. Auch bei den Valproat-Verordnungen ist der Anteil von Migränepatienten mit Komorbidität sehr hoch, da Epilepsie die zugelassene Hauptindikation dieses Wirkstoffs ist. Die Off-Label-Anwendung zur Migräneprophylaxe wurde durch einen am 1.8.2020 in Kraft getretenen Beschluss zur Arzneimittel-Richtlinie neu geregelt und faktisch ausgesetzt (Anlage VI, Teil A). Der Einsatz von Valproat wäre zwar nunmehr noch last-line möglich, allerdings hat aktuell kein Hersteller Valproat-haltiger Arzneimittel für die Indikation Migräne eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs (Haftungserklärung) abgegeben [9].

Migräne ist auch bei Kindern und Heranwachsenden eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen [5]. Eine aktuelle Studie hat in Form eines systematischen Reviews untersucht, ob es Daten zu einer wirksamen, sicheren und von den jungen Patienten akzeptierten Migräneprophylaxe gibt. 23 Studien mit insgesamt 2217 Patienten konnten in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Die untersuchten Prophylaxestrategien umfassten u.a. Antiepileptika, Antidepressiva, Calciumkanal- und Betablocker. Bei Betrachtung eines kürzeren Behandlungszeitraums unter 5 Monaten waren Propranolol und Topiramalot signifikant besser wirksam als Placebo. Keine der angewendeten Substanzen konnte jedoch gegenüber Placebo einen klinisch signifikanten Langzeitnutzen über mehr als 5 Monate zeigen. [5]

Antikörper zur Migräneprophylaxe

Seit Mitte 2018 (EU-Zulassung) wurden die zur Migräneprophylaxe verfügbaren Therapieoptionen um bisher drei monoklonale Antikörper mit einem neuartigen Wirkprinzip erweitert: Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab. Sie blockieren spezifisch das migräneauslösende Neuropeptid Calcitonin gene-related peptide (CGRP) – entweder durch Bindung an dessen Rezeptor (Erenumab) oder durch Bindung an CGRP selbst (Galcanezumab und Fremanezumab). Abbildung 5 zeigt die Entwicklung der Verordnungszahlen (gemessen in DDD) seit Marktzugang.

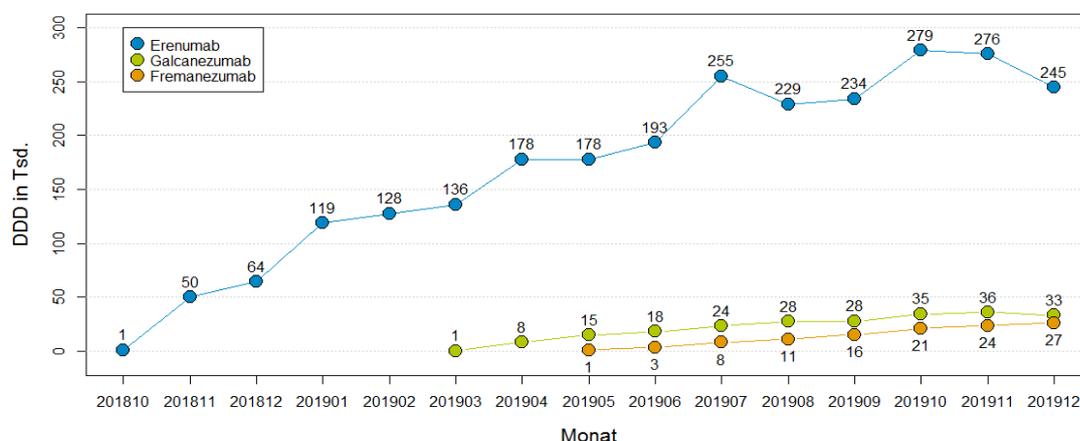


Abb. 5: Anzahl verordneter DDD der CGRP-Antagonisten im Zeitraum 10/2018 – 12/2019, Datenquelle: Eigene Berechnungen auf der Grundlage der Arzneiverordnungsdaten §300 (2) SGB V.

Alle drei Wirkstoffe werden in Form eines Fertigpens angeboten und von den Patienten nach entsprechender Schulung selbst subkutan appliziert. Der therapeutische Nutzen wird aus klinischer Sicht als moderat eingestuft. In den Zulassungsstudien betrug die absolute Reduktion der monatlichen Migränetage gegenüber Placebo zwischen 1,2 und 2,5 Tagen. [4] Aufgrund der vorgelegten Studiendaten hat der Gemeinsame Bundesausschuss nur für Patienten, bei denen alle o.g. Prophylaxeoptionen ausgeschöpft bzw. nicht geeignet sind, einen Zusatznutzen der neuen Antikörper anerkannt [6].

Zusammenfassung und Ausblick

Die bisher wichtigste Säule in der Migränetherapie ist für die meisten Patienten neben nichtmedikamentösen Maßnahmen die Selbstmedikation mit rezeptfrei in der Apotheke erhältlichen Präparaten. Für schwerer Betroffene sind nun erstmals seit Markteinführung der Triptane in den 90er-Jahren neue Therapie- und Prophylaxemöglichkeiten verfügbar bzw. stehen kurz vor der Zulassung in Europa.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat den drei Antikörpern zur Migräneprophylaxe unter Berücksichtigung des Placeboeffekts einen lediglich „überschaubaren ‚Gewinn‘ für die Patienten“ bescheinigt. Nur jeder fünfte bis sechste Patient hat durch einen der Antikörper über 50% weniger Migränetage pro Monat. Von Vorteil scheinen jedoch die bessere Verträglichkeit der neuen Wirkstoffe und die vierwöchentliche bzw. vierteljährliche (Fremanezumab) Applikation zu sein, die allerdings subkutan erfolgen muss. [3]

Auch für die Behandlung akuter Migräneattacken stehen neuartige Wirkstoffe in den Startlöchern. In den USA wurde im Oktober 2019 Lasmiditan, ein 5-HT_{1F}-Rezeptoragonist, als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe („Ditane“) zugelassen, in Europa ist die Zulassung beantragt. Lasmiditan wirkt wie die Triptane am 5-HT(Serotonin)-Rezeptor, aber selektiv an dem Subtyp 5-HT_{1F} und hat keine vasokonstriktiven Eigenschaften. Ein weiterer Ansatz zur Akuttherapie der Migräne wird mit Antagonisten am CGRP-Rezeptor verfolgt, da die CGRP-Konzentration während einer Migräneattacke erhöht ist. Die kleinen Moleküle Ubrogepant und Rimegepant können in Tablettenform eingesetzt werden und wurden bereits erfolgreich in randomisierten Studien untersucht. [7] Gepante besitzen genau wie Ditane keine gefäßverengende (Neben-)Wirkung. Besonders für Migränepatienten mit kardiovaskulären Risiken, bei denen Triptane und Ergotamin kontraindiziert sind, könnten sie deshalb eine neue Therapieoption sein. Für Ubrogepant hat die FDA die Zulassung in den USA erteilt.

Literatur:

- [1] Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P: Mutschler Arzneimittelwirkungen. 11. Aufl. 2020; S. 287 ff.

- [2] Diener H-C, Nägel S, Gaul C, Kropp P: Migräne: Prophylaxe und Therapie. Dtsch Ärztebl 2018; 115(37): [16]; DOI: 10.3238/PersNeuro.2018.09.14.03
- [3] Dicheva-Radev S, Lempert T, Walter S, Schlegel C: Monoklonale Antikörper zur Prophylaxe von Migräne: Wirksamkeit und Stellenwert. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP), vorab online, 17. Dezember 2019
[HTTPS://WWW.AKDAE.DE/ARZNEIMITTELTERAPIE/AVP/AKTUELL/INDEX.HTML](https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/aktuell/index.html)
- [4] Arzneiverordnung in der Praxis – Neue Arzneimittel: Monoklonale Antikörper zur Prophylaxe von Migräne – Erenumab (Aimovig®), Galcanezumab (Emgality®) und Fremanezumab (Ajovy®) – Wechsel bei Nichtansprechen? Arzneiverordnung in der Praxis (AVP), vorab online, 30. Januar 2020 [HTTPS://WWW.AKDAE.DE/ARZNEIMITTELTERAPIE/NA/ARCHIV-INN/2020-01-MONOKLONALE-ANTIKOERPER.PDF](https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv-Inn/2020-01-Monoklonale-Antikoerper.pdf)
- [5] Locher C, Kossowsky J, Koechlin H, et al.: Efficacy, Safety, and Acceptability of Pharmacologic Treatments for Pediatric Migraine Prophylaxis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. Published online February 10, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.5856
- [6] G-BA: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Erenumab: [HTTPS://WWW.G-BA.DE/DOWNLOADS/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_ERENUMAB_D-407_TRG.PDF](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5716/2019-05-02_AM-RL-XII_ERENUMAB_D-407_TRG.PDF)
- [7] Gräfe K: Ditane und Gepante gegen Migräne-Attacken. Pharmazeutische Zeitung, 14. Oktober 2019, [HTTPS://WWW.PHARMAZEUTISCHE-ZEITUNG.DE/DITANE-UND-GEPANTE-GEGEN-MIGRAENE-ATTACKEN/](https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ditane-und-gepante-gegen-migraene-attacken/)
- [8] Sucker-Sket K: BMG will Sumatriptan aus der Rezeptpflicht entlassen. DAZ online, 21. Januar 2020, [HTTPS://WWW.DEUTSCHE-APOTHEKER-ZEITUNG.DE/NEWS/ARTIKEL/2020/01/21/SUMATRIPTAN-KUENFTIG-AUCH-OHNE-REZEPT/CHAPTER:ALL](https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/01/21/sumatriptan-kuenftig-auch-ohne-rezept/chapter:all)
- [9] [HTTPS://WWW.G-BA.DE/DOWNLOADS/39-261-4212/2020-03-20_2020-07-02_AM-RL-VI_VALPROINSAEURE-MIGRAENEPROPHYLAXE_KONSOLIDIERT_BANZ.PDF](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4212/2020-03-20_2020-07-02_AM-RL-VI_VALPROINSAEURE-MIGRAENEPROPHYLAXE_KONSOLIDIERT_BANZ.PDF)