

# Migräne

Die Bedeutung von Triggerfaktoren bei Migräne wird meist überschätzt. Wenn in der Akuttherapie ein Triptan nur unzureichend wirksam ist oder belastende Nebenwirkungen auftreten, ist es durchaus sinnvoll, andere Triptane auszuprobieren. Letztlich sind bis zu 25 Prozent aller Betroffenen Triptan-Nonresponder. Für die Therapie der chronischen Migräne stehen mit Topiramaten, Botulinumtoxin und monoklonalen Antikörpern neue ebenfalls potente Möglichkeiten zur Verfügung.

Peter Wessely\*



Die internationale Kopfschmerzgesellschaft hat 1988 erstmals verbindliche Richtlinien zur Klassifizierung und den Diagnosekriterien für Kopf- und Gesichtsschmerzen erlassen. In der aktuell gültigen dritten Version (2018) nehmen sekundäre Kopfschmerzen, d.h. symptomatische Kopfschmerzen, bei denen eine zugrundeliegende Störung beziehungsweise Pathologie (Entzündungen, Raumforderungen etc.) nachweisbar ist, den überwiegenden Raum ein, obwohl sie letztlich nur acht bis zehn Prozent aller Kopfschmerzformen ausmachen.

Primäre Kopfschmerzen sind jene, die man im Allgemeinen als idiopathisch bezeichnet; die zugrundeliegende Pathologie kann zwar grob strukturell nicht erkannt werden, letztlich sind aber zumindest auf zellulärer Ebene charakteristische Veränderungen nachweisbar. Dazu gehören Migräne, Spannungskopfschmerzen, trigemino-autonome Kopfschmerzen und einige seltenere Kopfschmerzformen. Die Differenzierung in primäre und sekundäre Kopfschmerzen hat auch therapeutisch gesehen praktische Bedeutung, da sekundäre Kopfschmerzen meist ursächlich behandelt werden können.

Die Österreichische Kopfschmerzgesellschaft hat die Empfehlungen der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft frühzeitig übernommen; sie werden in der jeweils gültigen Neufassung verwendet.

## Migräne

### *Symptomatik*

Bei der Migräne handelt es sich um eine neurologische Erkrankung, die mit wiederkehrenden Kopfschmerzattacken in Kombination mit autonomen Begleitsymptomen und unspezifischer Behinderung einhergeht. Entsprechend der WHO-Einstufung zählt Migräne – speziell bei Frauen – zu den zehn am meisten belastenden beziehungsweise behindernden Erkrankungen (Global Burden of Disease). Die Prävalenz liegt für Frauen bei 17 bis 18 Prozent, für Männer bei sechs Prozent und für Kinder bei fünf bis zehn Prozent. Rund 75 Prozent der Betroffenen haben ein bis drei Attacken pro Monat; die restlichen 25 Prozent leiden unter häufigeren Attacken. Die Ein-Jahres-Prävalenz in Westeuropa beträgt 14 Prozent; auf Österreich umgelegt sind das etwa eine Million Betroffene.

Eine Migräneattacke dauert meist mehrere Stunden und kann bis zum vollständigen Abklingen – des Kopfschmerzes und der Begleitsymptomatik – drei Tage anhalten. Bei Kindern ist die Dauer meist auf ein bis zwei Stunden verkürzt. Die Attacke wird als Ereignis mit plötzlichem Beginn und klar definiertem Ende beschrieben. Teilweise bleibt unbeachtet, dass in bis zu 60 Pro-

zent der Fälle bereits ein bis zwei Tage vor der eigentlichen Attacke prodromale „prämonitorische“ Phänomene auftreten. Diese können – wenn sie richtig erkannt werden – als Warnsignal für eine nahende Attacke auch therapeutische Bedeutung haben. Es handelt sich dabei um unspezifische, großteils psychovegetative Reaktionsmuster, wobei ein Schwanken zwischen Plus- und Minus-Symptomen vorliegt wie zum Beispiel Reizbarkeit bis Agitation, andererseits Antriebslosigkeit und Depressivität oder Heißhunger, aber auch Anorexie und Obstipation. Besonders in der abklingenden Phase der Attacke sind noch Stunden oder Tage lang Erschöpfungsgefühl, Konzentrationsstörungen, Minderbelastbarkeit, Benommenheit und Kreislauf labilität vorhanden.

### *Migräne ohne Aura*

Sie ist die häufigste Manifestationsform und ist charakterisiert durch:

- einseitige Lokalisation der Schmerzen (wobei eine vollständige Hemikranie nicht vorliegen muss und ein Seitenwechsel nicht nur im Verlauf der Gesamterkrankung, sondern auch einer einzelnen Attacke möglich ist);
- die Schmerzintensität auf der VAS-Skala von mittelgradig bis schwer (5 bis 10) und als pulsierend-stechend eingestuft;
- eine Mindestdauer von vier Stunden (untherapiert).
- Das Gesamtbild wird obligat durch jede Art von physischer Aktivität verstärkt, was automatisch – speziell bei Kindern – zu erhöhtem Ruhe- beziehungsweise Schlafbedürfnis führt.

Definitionsgemäß müssen mindestens zwei dieser Symptome vorhanden sein. Weiters müssen autonome Begleitsymptome vorliegen: Übelkeit bis Erbrechen und/oder Licht- und Lärmempfindlichkeit. Zusätzlich können weitere individuelle Symptome wie erhöhte Geruchempfindlichkeit, Schwindelgefühl, Dysphorie und anhaltende physische und psychische Minderbelastbarkeit auftreten.

### *Migräne mit Aura*

Bei der Migräne mit Aura treten vor den Kopfschmerzen – aber meist nicht bei jeder Attacke – cerebrale Irritationsphänomene auf. Die Aura-Symptome sind immer einseitig und voll reversibel, wobei es sich in erster Linie um visuelle Phänomene (hemianoptisch) handelt mit Fortifikationsspektren beziehungsweise typischen positiven oder negativen Skotomen, die durch das Gesichtsfeld wandern. Weniger häufig kommt es zu Sensibilitätsstörungen wie Kribbelparästhesien oder Taubheit an einer Körperseite (meist Arm-betont), noch seltener zu Sprachstörungen oder Paresen. Diese typischen Aura-Merkmale sollten sich innerhalb weniger Minuten entwickeln und letztlich maximal eine Stunde anhalten. Eine Aura sollte positive Symptome »

- » wie Szintillationen etc. beinhalten; falls es zu mehreren Auren kommt, sollten sie in Reihenfolge auftreten. Insgesamt ist eine differentialdiagnostische Abklärung gegenüber fokalen Epilepsien oder akuten cerebralen Durchblutungsstörungen besonders bei isoliertem Auftreten einer Aura erforderlich.

Seltener ist die Migräne mit Hirnstammaura, die mit Symptomen von Dysarthrie, Schwindel, Tinnitus, Hörstörungen, Doppelbildern einhergeht. Dazu kommen Migräne-Unterformen mit ausgeprägt motorischen Ausfällen wie die familiäre hemiplegische Migräne.

Besondere Bedeutung kommt der chronischen Migräne zu. Wenn über mindestens drei Monate an 15 oder mehr Tagen pro Monat Kopfschmerzen auftreten – mit oder ohne begleitenden Schmerzmittelgebrauch – spricht man vom chronischen Kopfschmerz. Die Prävalenz liegt bei drei bis vier Prozent der Bevölkerung. Maßgebliche Risikofaktoren sind die unsachgemäße Verwendung von Schmerzmitteln, Depressionen beziehungsweise andere Einzelfaktoren.

Die chronische Migräne liegt vor, wenn an 15 oder mehr Tagen pro Monat (länger als drei Monate) Kopfschmerzen mit Migräne-artigem oder Spannungskopfschmerz-artigem Charakter vorliegen und zumindest an acht oder mehr Tagen pro Monat die definitiven Kriterien für Migräne mit und/oder Aura erfüllt werden oder nachgewiesenermaßen ein Triptan oder Ergotamin gut wirksam ist.

## Diagnose

Da wie bei jedem primären Kopfschmerz kein verwertbarer Biomarker zur Verfügung steht, wird die Diagnose der Migräne im Rahmen eines ausführlichen, strukturierten Anamnese-gesprächs inklusive obligatem neurologisch/psychiatrischem Status erstellt. Bei der nächsten Verlaufskontrolle sollten anamnestische Details überprüft, frühere Therapieversuche nochmals detailliert rekonstruiert und mit dem Patienten der Kopfschmerzkalender besprochen werden. Dies gilt vor allem für jene Fälle, in denen nicht nur eine Form von Kopfschmerz sondern eventuell Mischformen wie Migräne und Spannungskopfschmerz etc. vorliegen, die verschiedene Therapiezugänge erfordern. Eine instrumentelle Durchuntersuchung ist meist nicht erforderlich, außer sie ist in Hinblick auf eine Differentialdiagnose wie etwa TIA oder bei Kopfschmerzbeginn im höheren Lebensalter sinnvoll.

## Pathophysiologie und Genetik

Die Pathophysiologie der Migräne ist weiterhin nicht gänzlich geklärt. Zu Beginn der moderneren Migränerforschung wurde von Graham und Wolf 1938 die Wirksamkeit von Ergotamintar-

trat als Akutmedikation nachgewiesen und für die Migräne eine kraniovaskuläre Genese angenommen, die als Drei-Phasen-Theorie (anfangs Vasokonstriktion, gefolgt von Vasodilatation und schließlich steriler Inflammation mit Gefäßwandödem) jahrzehntelang Gültigkeit hatte. In weiterer Folge wurde sie durch die sukzessive Entdeckung vieler neurovaskulär wirksamer Substanzen wie Serotonin und Histamin ausgebaut und teilweise bestätigt. In den 1980er Jahren wurden zunehmend direkte neuronale Mechanismen („neuronale Theorie“) erforscht und die große Bedeutung des N. trigeminus, des Hirnstamms, des Hypothalamus und des Cortex selbst mit modernen Techniken unter Verwendung von MRT, SPECT, PET, aber auch in Tierexperimenten nachgewiesen.

Inwieweit tatsächlich ein Migräne-Zentrum im Hirnstamm vorliegt, wird unterschiedlich diskutiert; jedenfalls ist der Hirnstammbereich des periaquäduktalen Grau in seiner Funktion zur Unterdrückung nozizeptiver Reizleitung im Rahmen der Migräne gestört, ebenso die hypothalamische Kontrolle. Außerdem nimmt man an, dass kortikale Phänomene wie eine sich ausbreitende Depolarisation („Cortical Spreading-Depression“ im Tiermodell von Leao 1944) eine maßgebliche Rolle bei der Migräne (zumindest der Form mit Aura) im Sinne einer sich langsam ausbreitenden Spreading-Oligemia spielt (Olesen et al. 1981). Rein neuronale Phänomene reichen zur Erklärung der Pathophysiologie nicht aus. Es bestehen zumindest weiterhin sekundäre vaskuläre Phänomene („trigeminovaskuläres System“); vaskulär wirksame Substanzen wie NO und CGRP beeinflussen die moderne Migränebehandlung eminent.

Durch das familiär gehäufte Vorkommen der Migräne ist seit

**Tab. 1: Medikamentöse Prophylaxe**

Erste Wahl (Empfehlungsstufe I):	
Metoprolol	50-200 mg
Propranolol	20-240 mg
Flunarizin	5-10 mg
Valproin	500-1.500 mg
Topiramate	50-100 mg
CGRP-Antikörper??	
Zweite Wahl (Empfehlungsstufe II):	
Amitriptylin	(10-) 20-75 mg
Atenolol	100 mg
Bisoprolol	5-10 mg
Gabapentin	900-2.400 mg
Naproxen	500-1.000 mg

langem bekannt, dass genetische Aspekte eine evidente Rolle spielen. Aus Zwillingsuntersuchungen geht jedoch hervor, dass kein einfacher Vererbungsmodus vorliegt. Genmutationen spielen offenbar eine entscheidende Rolle. Durch die Arbeitsgruppe um Ophoff konnten 1996 erstmals eindeutige Mutationen nachgewiesen werden, allerdings nur bei der seltenen familiär-hemiplegischen Sonderform der Migräne (FMH Typ I) am Chromosom 19 p13 im CACNA-Gen 1A (einer Untereinheit eines hirnspezifischen PQ-spannungsabhängigen Kalziumkanals). Mittlerweile hat man weitere Varianten gefunden; allerdings nicht für die üblichen, einfachen Migräneformen.

Man geht von einer allgemeinen cerebralen Hyperexzitabilität und einer gestörten Erregungsniveau-Anpassung (CNV) aus. Letztlich bleibt der Auslöser einer Attacke aber meist ungeklärt. Obwohl viele Patienten unzählige mögliche Auslöse- und Verstärkungsphänomene angeben, konnte der regelmäßige Wirknachweis nur für wenige Trigger erbracht werden. In Einzelfällen sind individuelle Trigger wie Stress, Emotionen, biozyklische Rhythmen, Wetter, Nahrungs- und Konservierungsmittel – in erster Linie Alkohol, bestimmte Käsesorten, Schokolade – sowie Medikamente wie Nitroglycerin und Analgetika durchaus möglich.

Im Rahmen der Wiener Pamina-Studie (Wöber et al. 2007) konnte lediglich die Menstruation als maßgeblicher Triggerfaktor gesichert werden. Andere Trigger wie Stress oder Nackenmuskelsverspannungen hatten nur geringen Einfluss. In weiteren Studien wurde gezeigt, dass die Bedeutung von Triggerfaktoren meist überschätzt wird und vor allem die viel genannten Wettereinflüsse als Triggerfaktoren nur eine untergeordnete Rolle spielen. Trigger werden oft überbewertet; übertriebene Einschränkungen der Nahrungsmiteinnahme beziehungsweise sonstige Vermeidungsrituale sollten nicht verallgemeinert werden. Dennoch sollten nachgewiesene individuelle markante Trigger verständlicherweise gemieden werden.

## Therapeutisches Vorgehen

Die Basis jeder Migränebehandlung ist allgemeine Reizabschirmung und Vermeidung von Verstärkern wie Licht, Lärm und Gerüchen. Es sollten ruhige Rückzugsorte aufgesucht werden; ideal ist auch kurzes Schlafen (besonders bei Kindern).

Die Therapiemaßnahmen können gegliedert werden in:

- a. Medikamentöse Therapie
- b. (Neuro-) Psychologische Maßnahmen
- c. Invasive-interventionelle Therapie und diverse andere

Prinzipiell muss zwischen Behandlung der akuten Attacke und Präventivmaßnahmen unterschieden werden und auch jeweils zwischen EbM-geprüften Methoden der klassischen Medizin

und einer Reihe von zwar bei Patienten beliebten, aber in ihrer Wirksamkeit nicht konkret untersuchten Methoden.

### *Medikamentöse Therapie der Attacke*

Noch vor etwa 30 Jahren war Ergotamintartrat als potenter Vasokonstriktor die weltweit führende Substanz zur Behandlung der akuten Migräneattacken. Die Verwendung wurde aber wegen seiner erheblichen Nebenwirkungen – insbesondere bei unkontrollierter Einnahme – mit dem Aufkommen der Triptane, die insgesamt wirksamer sind als Ergotamintartrat, sukzessive zurückgedrängt. In Österreich ist Ergotamintartrat nicht mehr registriert. Das nebenwirkungsärmere dihydrierte Ergotamin (DHE) als Nasalspray ist hier nicht erhältlich.

Für die Behandlung der Attacken stehen einige Analgetika auf unterschiedlichem Evidenzniveau zur Verfügung. Präparate der ersten Wahl sind Acetylsalicylsäure (ASS) in der Dosierung von 1.000 mg sowie die fixe Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein (zeitgleich zwei Tabletten) und schließlich Ibuprofen (400 bis 600 mg).

Präparate der zweiten Wahl sind weitere NSAR, deren Wirksamkeit für die Indikation Migräne ausreichend nachgewiesen ist: Diclofenac (50 bis 100 mg), Naproxen (500 bis 1.000 mg) und mit Einschränkungen auch das bei Patienten sehr beliebte Mefenamin (500 bis 1.000 mg). Weiters steht Paracetamol (1.000 mg) zur Verfügung. In Einzelfällen können außerhalb dieser Wertung Metamizol oder COX-2-Hemmer (wie Celecoxib – 100 bis 200 mg) verwendet werden. Phenazon und Tolfenamin sind in Österreich nicht registriert. Die Dosierungsempfehlungen gelten für Erwachsene. Für Kinder sind Ibuprofen (10 mg/kg Körpergewicht) und Paracetamol (15 mg/kg Körpergewicht) vorgesehen. Acetylsalicylsäure kann bei über Zwölfjährigen zum Einsatz kommen. Die entsprechenden Kontraindikationen, vor allem gastrointestinale Beschwerden und erhöhte Blutungsneigung, Nebenwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen im Einzelfall sind zu berücksichtigen.

Inwieweit auch Brausetabletten, Schmelztabletten und ähnliches wirksamer sind als die übliche Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln, steht nicht fest und kann individuell gehandhabt werden. Die routinemäßige Gabe von Antiemetika wie Metoclopramid (10 bis 20 mg p.o.) oder Domperidon (20 bis 30 mg p.o.) wird nicht empfohlen; solche Maßnahmen sind aber als Suppositorien bei begleitender, subjektiv sehr störender, Übelkeit oder Erbrechen sinnvoll.

Falls mit oraler Medikation kein ausreichender Effekt erzielt wird („Status migränosus“), sind infusionstherapeutische Maßnahmen zur erwägen: Paracetamol, Metamizol, Antiemetika und eventuell niedrige Dosen von Tranquilizern beziehungsweise Cortison oder Valproat (injizierbare Acetylsalicylsäure ist nicht gelistet). »

- » Opiate sind in Österreich (aber auch etwa in Deutschland) für die Behandlung einer Migräneattacke nicht vorgesehen.

### Therapie mit Triptanen

Ein Zusammenhang zwischen dem serotonergen System und Migräne ist evident, wobei es viele 5-Hydroxytryptamin (5-HT)-Rezeptoren mit einer Reihe von Subtypen in verschiedenen Organsystemen gibt. Da 5-HT im Nervensystem als Neurotransmitter eine wesentliche Rolle spielt, haben Humphrey et al. ein Tryptamin-analog synthetisiert, das spezielle Serotoninrezeptoren, nämlich den „5-HT<sub>1</sub>-Like“-Rezeptor aktivieren konnte. Dieses Sumatriptan hat eine hohe Affinität zu den Rezeptor-Subtypen 5-HT<sub>1B</sub>, dessen Hauptfunktion die Kontraktion von cerebralen und duralen Gefäßen ist sowie 5-HT<sub>1D</sub> als Hemmer der neurogenen Entzündung - besonders im Durabereich - sowie 5-HT<sub>1F</sub> mit Wirkungen am trigeminovaskulären System. Somit wirken Sumatriptan und die Nachfolgepräparate in erster Linie präsynaptisch an sensiblen Nervenendigungen vasokonstriktorisch und gegen die perivaskuläre-neurogene Entzündung mit Aktivierung diverser Neuropeptide.

Triptane haben eine sehr potente Wirksamkeit auf den Migränekopfschmerz und Cluster-Kopfschmerzen, wirken auch auf die autonomen Begleitsymptome und damit indirekt auf Erhöhung der Lebensqualität beziehungsweise auf die mit dem Beruf in Zusammenhang stehenden Probleme. Der Wirkeffekt für alle Triptane ist mit - letztlich im klinischen Alltag nicht relevanten Unterschieden - hoch. Mit deutlicher Verzögerung von zwei (bis vier) Stunden nach Einnahme wird zwar eine Symptombesserung von 70 bis 85 Prozent erreicht, Symptomfreiheit allerdings nur zwischen 30 und 40 Prozent. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass relativ hohe Placebo-Wirkraten von 25 bis knapp 30 Prozent auftreten können.

Diese Effektivitätszahlen beziehen sich auf die orale Medikation. Die Nasensprays von Zolmitriptan (und Sumatriptan) wirken rascher und intensiver. Besonders effektiv ist die subkutane Applikation von Sumatriptan, die für sich sehr rasch entwickelnde

Migräneattacken und Cluster-Kopfschmerz geeignet ist. Die additive Gabe von NSAR verstärkt die Triptanwirkung und kann auch die Wirksamkeit über 24 Stunden verstärken. In den USA werden etwa fixe Kombinationen von Sumatriptan 85 mg und Naproxen 500 mg angeboten; außerdem wurden Triptan-Pflaster und nadelfreie Subkutan-Applikationsmöglichkeiten entwickelt. In Österreich sind diese nicht in Verwendung.

Weiters hat man auf die pathophysiologischen Erkenntnisse von Burstein et al. reagiert, die im Rahmen der Migräneattacke Sensibilisierungsphänomene für die vielfach begleitenden Allodynien wie Überempfindlichkeit auf Berührung oder leichten Druck von Kopfhaut, Haaren, Muskulatur, Hitzegefühl, lokales Brennen, Schmerzverstärkung auf banale Belastung etc. annehmen. Entgegen der ursprünglichen Annahme, dass Triptane zu jedem Zeitpunkt des Attackenverlaufs gleichermaßen gut wirksam wären, stellte sich heraus, dass sie deutlich besser bei Verwendung im Anfangsstadium wirken, also wenn die Kopfschmerzsymptomatik noch „leichtgradig“ und ohne allodynsche Sensibilisierungsphänomene ist. Allerdings sollten Triptane nicht schon in der Auraphase eingesetzt werden – in Hinblick auf ihre mangelnde Wirksamkeit beziehungsweise eventuell kritische vasokonstriktorische Effekte. In entsprechenden Studien waren aber Sumatriptan subkutan oder Eletriptan auch während der Aura nebenwirkungsfrei. Diese Interpretationen wurden in weiterer Folge kritisiert und möglicherweise überschätzt.

In der ersten Metaanalyse der Triptan-Effekte (Ferrari et al. 2001) wurden Ergebnisse aus 53 kontrollierten Studien (noch ohne Frovatriptan) verglichen. Die höchsten Wirkeffekte bezogen auf die Referenzsubstanz Sumatriptan erzielten Eletriptan 80 mg (aber Nebenwirkungen relativ höher) und Rizatriptan (aber Recurrence-Rate höher!). Dies wurde auch in späteren Metaanalysen weitgehend bestätigt. Zolmitriptan und Almotriptan (besonders wenig Nebenwirkungen) sind Sumatriptan nur grenzwertig überlegen. Naratriptan und Eletriptan 20 mg wirken insgesamt schwächer.

### Verfügbare Triptane

Derzeit sind in Österreich folgende Triptane gelistet:

Eletriptan (Relpax®)	20, 40 mg FT	grüne Box + IND
Zolmitriptan (Zomig® + Genericon)	2,5, 5 mg T RM, 5mg Nasenspray	grüne Box + IND
Frovatriptan (Eumitan® + Genericon)	2,5 mg T	grüne Box + IND
Rizatriptan (Maxalt®)	5, 10 mg T	NO-BOX

Sumatriptan 6 mg s.c. – gelbe Box  
Naratriptan und Almotriptan sind hier nicht registriert.

Ein weiteres Problem der Triptane ist die relativ langsame Anschlagzeit zumindest für die orale Medikation: Relevante Besserungseffekte sind frühestens nach ein bis eher zwei Stunden zu erwarten. Außerdem hält die Wirksamkeit zum Teil nicht ausreichend lang an. Es kann zum Wiederauftreten einer schon effektiv behandelten Attacke innerhalb von 24 Stunden kommen (Recurrence). Dieses Phänomen ist zwar nicht nur bei Triptan-Therapie zu beachten, aber doch deutlich häufiger als es etwa für Ergotamin-Präparate bekannt war. Ein Zusammenhang mit der jeweiligen Halbwertszeit der Präparate ist wahrscheinlich. So tritt der Rückfallkopfschmerz beispielsweise für Sumatriptan mit einer Halbwertszeit von 2,5 Stunden im Durchschnitt bei 33 Prozent der Untersuchungen auf; bei Frovatriptan mit einer Halbwertszeit von fast 25 Stunden nur bei 17 Prozent.

Nebenwirkungen sind in unterschiedlicher Ausprägung bei allen Triptanen nachweisbar. Häufig sind: Benommenheit, Schwindelgefühl, Flush, Schweregefühl beziehungsweise Asthenie, multiple Dysästhesien, Palpitationen, Gefühl der thorakalen Beengung („Pseudostenokardien“) und dysphorische Verstimmungszustände, jeweils überwiegend in leichtgradiger Ausprägung und passager mit einer Dauer von etwa 30 bis 60 Minuten. Schwerwiegende Folgen wie kardiovaskuläre oder cerebrovaskuläre (Apoplexie) Ereignisse sind bei sachgemäßer Anwendung und Beachtung der Kontraindikationen nicht zu erwarten.

Kontraindikationen sind Zustand nach Herzinfarkt, sonstige ischämische Herzerkrankungen, manifeste periphere Durchblutungsstörungen, schwere, nicht kontrollierte Hypertonie und Status post cerebralen Insulten beziehungsweise TIA und schweren Leberfunktionsstörungen. Triptane dürften nicht zusammen mit Ergotamin-haltigen Präparaten verabreicht werden. Für Kinder beziehungsweise ältere Personen bestehen Einschränkungen. In der Schwangerschaft sollten Triptane gemieden werden, obwohl es in den Schwangerschaftsregistern zumindest für Sumatriptan und Zolmitriptan keinen Hinweis auf höhere fetale Missbildungsraten gibt; allenfalls einen etwas früheren Geburtstermin.

Nach der Einführung von Sumatriptan ist innerhalb von kürzerer Zeit eine zweite Generation von mittlerweile sieben Triptanen gefolgt. Davon sind alle in der ersten Empfehlungsklasse (EbM) und haben im klinischen Alltag gleichwertige Wirksamkeit. Sie besitzen aber variable Wirkparameter und Pharmakokinetik und stehen in deutlicher Konkurrenz zueinander („Krieg der Triptane“, M. Ferrari). Seit Einführung der ersten Generika ist eine gewisse Marktberuhigung eingetreten. Die Kosten sind gegenüber der Einführungszeit deutlich gesunken; die Verpackungseinheit mit maximal sechs Tabletten pro Abgabe ist unverändert.

Von Imigran gibt es in der gelben Box 6 mg s.c. Autoinjector (Glaxopen) und von Zomig einen Nasenspray (5mg - grüne

Box + IND). Ein weiterer 5-HT<sub>1F</sub>-like-Agonist ist Lasmiditan, welcher die 5-HT<sub>1F</sub>-Einheiten aktiviert und im Gegensatz zu den anderen Präparaten keine vasokonstriktorische Aktivität hat. Die Substanz ist vorerst noch nicht in allgemeiner Verwendung.

Es ist durchaus sinnvoll, bei Versagen, mangelnder Wirksamkeit oder Nebenwirkungen etc. jeweils auch andere Triptane auszuprobieren. Letztlich bleiben etwa 20 bis 25 Prozent der Patienten Triptan-Nonresponder. Auch Triptane können in Hinblick auf die Einnahmefrequenz beziehungsweise Menge – entgegen der anfänglichen Annahmen – missverwendet werden („Overuse“). In Österreich betrifft das knapp sechs Prozent aller Triptan-Verwender. Außerdem können sie zur Abhängigkeit beziehungsweise zum Entstehen einer chronifizierten Migräne führen (Zebenholzer et al. 2018).

Sowohl in mehreren internationalen Studien als auch in Österreich zeigt sich, dass Triptane keineswegs die führende Position als Akuttherapeutika einnehmen. Vielmehr ist der Gebrauch frei in der Apotheke erhältlicher Analgetika (OTC) weit verbreitet. Deshalb gibt es ärztlicherseits standardisierte Empfehlungen zur Selbstmedikation der Migräne und des Spannungskopfschmerzes, wobei diese weitgehend als erste Wahl der beschriebenen Analgetika folgen, nämlich: Acetylsalicylsäure, Kombination von Acetylsalicylsäure mit Paracetamol und Koffein, Ibuprofen (400 mg) und als zweite Wahl auch Paracetamol und letztlich auch Mefenamin (in Deutschland sind auch Naratriptan und Zolmitriptan mittlerweile OTC erhältlich).

### *Prophylaxe*

Es stehen medikamentöse Maßnahmen, neuropsychologische Verfahren, Neuromodulation sowie diverse andere Präventivmöglichkeiten wie etwa Akupunktur zur Verfügung. Die medikamentöse Behandlung soll mit neuropsychologischen Methoden kombiniert werden wie zum Beispiel mit Biofeedback, Selbstentspannungsverfahren wie progressiver Muskelrelaxation oder autogenem Training, dazu kognitive Verhaltenstherapie und Modifikation der Lebensumstände und aerobes Muskeltraining sowie Ausdauersport.

Interventionelle Verfahren: Die Wirksamkeit von Blockaden des N. occipitalis major durch Infiltrationen wurde vielfach untersucht. Zwar wurde über gute Effektivität in den meist offenen Studien berichtet; ein evidenzierter Wirknachweis für episodische Migräne ist aber nicht gelungen. Die implantierte Stimulation des N. occipitalis (ONS) ist für die Prävention episodischer Migräne ungeeignet und für die chronische Migräne nicht (mehr) in Verwendung.

Es gibt Hinweise auf positive Effekte der nicht-invasiven Neurostimulation (zum Beispiel N. vagus). Abschließende Urteile sind derzeit aber nicht möglich. Ebenso wenig gibt es definitive Beur- »

- » teilungen für transkranielle Gleichstromstimulation, repetitive Magnetstimulation oder transkutane Nervenstimulation. Die transkutane Nervenstimulation scheint allerdings in der Akutbehandlung der Migräne mit Aura wirksam zu sein (aktueller Überblick bei F. Riederer, 2018).

Die Prophylaxe-Empfehlungen berücksichtigen die wissenschaftliche Evidenz in Hinblick auf Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil. Diese Einstufung nach Empfehlungsgrad folgt den Empfehlungen der Österreichischen Kopfschmerzgesellschaft, diversen Konsensempfehlungen national und international, besonders den S1-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und den Leitlinien der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft.

### Medikamentöse Präventivbehandlung

Die wesentlichsten Indikationen für den Beginn einer Prophylaxe-Therapie sind: eine dokumentierte Attackenfrequenz von drei oder mehr Anfällen pro Monat und/oder lange Attackendauer beziehungsweise besondere Behinderung durch die Attacken oder bei komplizierendem Migräneverlauf (zum Beispiel Auftreten von Paresen), bei zunehmendem Bedarf an Akutmedikation beziehungsweise zunehmend zusätzlichen Tagen mit Spannungskopfschmerz sowie Einschränkung der Lebensqualität. Letztlich kann auch eine Sonderindikation auf Patientenwunsch vorliegen.

Die Basis der Prophylaxe bildet die Dokumentation des Migräneverlaufes durch ein standardisiertes Kopfschmerztagebuch und entsprechende - anfangs engmaschige - Verlaufskontrollen. Dem Patienten muss bewusst sein, dass Prophylaktika keine „Wundermittel“ sind, dass aber mit einer Frequenz- und Inten-

sitätsreduktion um etwa 50 Prozent gerechnet werden kann – allerdings erst mit einer Verzögerung von vier bis acht Wochen (Ausnahme CGRP-AK), und dass allfällige Nebenwirkungen insbesondere in der Frühphase der Therapie auftreten können.

Die Medikation sollte einschleichend erfolgen und je nach individuellem Verlauf modifiziert werden. Auf Komorbiditäten wie Depression oder Adipositas und auf typische unerwünschte Wirkungen der Medikation und ihre Kontraindikationen ist zu achten. Es gilt, die zu erwartenden Nebenwirkungen zu besprechen und vor allem darauf hinzuweisen, dass mit Ausnahme der CGRP-Antikörper alle Prophylaktika ihre Hauptindikation in einem nicht-migränischen Indikationsbereich haben und Antiepileptika, Antidepressiva, Herz-Kreislauf-Präparate oder Blutdrucksenker etc. sind. Eine erfolgreiche Therapie sollte mindestens sechs Monate beibehalten werden. Über die weitere Notwendigkeit kann individuell entschieden werden. Dennoch kommt es häufig vor, dass Patienten die Therapie abbrechen beziehungsweise nicht vorschriftsmäßig agieren („Compliance, Adherence“).

Die Migräne-prophylaktisch wirksamen Medikamente können in unterschiedliche Stoffgruppen gegliedert werden:

- Betablocker, andere Antihypertensiva
- Calciumkanalblocker
- Antidepressiva
- Antiepileptika
- NSAR
- Vitamine, Enzyme, pflanzliche Substanzen
- Monoklonale CGRP-AK (siehe Tab. 1 und 2)
- Therapie der Sonderformen

a) Betablocker gehören zu den ältesten Prophylaktika, wobei nicht alle Betablocker gleichermaßen wirksam sind und in der Indikation Migräne untersucht wurden. Die führenden Präparate sind: Propranolol (40 bis 240 mg) und Metoprolol (50 bis 200 mg), beide in der Empfehlungsstufe I. Weniger gut dokumentiert sind Bisoprolol (5 bis 10 mg) und Atenolol (100 mg) mit Empfehlungsgrad II.

Andere Antihypertensiva – ACE- und AT-II-Hemmer – sind in ihrer Effektivität letztlich schwach, aber dokumentiert und werden nicht unter den Präparaten der ersten Empfehlungsstufe angeführt. In Tab. 2 sind Empfehlungen und Warnhinweise für einige Prophylaktika zusammengefasst.

b) Flunarizin (5 bis 10 mg) ist der einzige Kalziumkanalblocker, der seit Jahrzehnten evidenzbasiert in der Migräneprophylaxe – auch bei Jugendlichen – eingesetzt werden kann. Der Wirkeffekt ist gut; eine einschleichende Dosierung sollte vorgenommen werden. Die abendliche Gabe ist zu bevorzugen, da es zu müde machenden Effekten kommt und die Einmaldosierung pro Tag

**Tab. 2: Prophylaxe: allgemeine Empfehlungen**

<b>Günstig bei</b>	
Schlafstörungen	Tricyclica, SSRI, CA-Antag.
Depression	Antidepressiva
Hypertonie	Betablocker, Candesartan, AT-II-Hemmer,...
Cardiale Probleme	Valproat
Epilepsie	Valproat, Topiramal
<b>CAVE bei</b>	
Adipositas	Betablocker, CA-Kanalblocker
Depression	Betablocker, CA-Kanalblocker
M. Parkinson	CA-Kanalblocker
Epilepsie	Tricyclica
Hepatopathie	Valproat
Nierensteine	Topiramal

ausreicht. Als Nebeneffekt kann es - abgesehen von Gewichtszunahme (wie auch bei Betablockern) - auch zur Blockade der Dopamin D2-Rezeptoren mit dem Auftreten von reversiblen Parkinsonoid-Symptomen und Depressivität kommen.

c) In der Stoffgruppe der Antidepressiva ist weiterhin das alte tricyclische Amitriptylin die führende Substanz. Die kontrollierten Studien liegen großteils weit zurück, reichen aber für die Evidenzgruppe A und insgesamt Empfehlungsstufe II (Stufe I bei Spannungskopfschmerzen oder Mischkopfschmerzen) aus. Die cholinergen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, Harnverhaltung, sowie Somnolenz und Akkommodationsstörungen und Hypotonie beziehungsweise Kontraindikationen bei maßgeblichen Prostatabeschwerden und Glaukom sind zu berücksichtigen.

Von den zahlreichen anderen moderneren Antidepressiva sind zwar viele Substanzen untersucht worden, es haben sich aber keine evidenzierten Empfehlungen ergeben. Am ehesten kämen Venlafaxin beziehungsweise Fluoxetin als Prophylaktikum in Frage.

d) Aus der Stoffgruppe der Antiepileptika sind in historischer Reihenfolge Valproinsäure und Topiramamat in der Empfehlungsklasse I einzureihen. Valproat (500 bis 1.500 mg pro Tag) ist in mehreren Untersuchungen in Hinblick auf die Effektivität positiv getestet, wobei die Frequenz und weniger die Intensität der Attacken beeinflusst wird. Nebeneffekte sind Ermüdungserscheinungen, zeitweilig Tremor, Gewichtszunahme und Leberfunktionsstörungen. Eine manifeste Hepatopathie stellt ebenso wie eine Schwangerschaft (teratogene Effekte) eine Kontraindikation dar, sodass diese Substanz Frauen im gebärfähigen Alter nicht oder nur bei gesicherter Kontrazeption verordnet werden darf.

Die derzeit (noch?) wichtigste Substanz ist Topiramamat, dessen Wirksamkeit in Dosierungen von 50 bis 100 mg langsam einschleichend verordnet in den letzten Jahren die Migräneprophylaxe geprägt hat. Topiramamat hat eine Reihe von sonst in der Prophylaxe kaum auftretenden Nebeneffekten wie Gewichtsabnahme (!), progrediente Parästhesiegefühle, Geschmacksstörungen, Entwicklung von Nierensteinen und undifferenzierte kognitive Störungen. Daraus ergeben sich Kontraindikationen bei Engwinkelglaukom, Nierensteinen, primäre Anorexie oder schwere Depression. Topiramamat ist auch jene Substanz, die prophylaktisch bei bestehender chronischer Migräne wirksam sein kann - unabhängig von einem möglichen Medikamenten-Overuse.

Weniger nachweisbare Effekte, aber dennoch evidenzbasiert - als Empfehlung der zweiten Stufe - haben die Antiepileptika Gabapentin (600 bis 1.200 mg), zuletzt Zonisamid (beide off label!) und Lamotrigin. Letzteres wird in der Prophylaxe der Migräneaura verwendet. (Lampf et al. 2015)

e) NSAR und ASS: Naproxen (250 bis 1.000 mg) und Acetylsalicylsäure (100 bis 300 mg) sind in ihrer Wirksamkeit geprüft, wobei die Effektivität sehr kontroversiell eingestuft wird. Sie werden unter Berücksichtigung der vor allem gastrointestinalen Nebenwirkungen nur in der Empfehlungsstufe II gelistet.

f) Diverses: Es gibt für hochdosiertes Riboflavin- D2 (400 mg) und Coenzym Q10 einzelne kontrollierte Studien, die zwar die Wirksamkeit bestätigen, die Präparate haben sich aber nicht durchgesetzt.

Auch die Evidenz für das - bei Patienten sehr beliebte - Magnesium ist nicht gesichert. Außerdem kann von den pflanzlichen Substanzen Mutterkraut (Feverfew, *Tanacetum parthenium*) durchaus effektiv sein (100 mg 1x1 oder 2 x 75 mg). Weniger effektiv scheint Pestwurz (*Petasites hybridus*) zu sein, die in Österreich derzeit nicht erhältlich ist. Für die Verwendung von Botulinumtoxin A bei der Behandlung der episodischen Migräne (im Gegensatz zur chronischen Migräne) gibt es keine Evidenz. Akupunktur kann durchaus befürwortet werden. Sie kann zwar einerseits nachgewiesenermaßen effektiv sein, andererseits erbringt eine Scheinakupunktur die gleichen („guten“) Ergebnisse.

Für die Wirksamkeit von Homöopathie in der Migränebehandlung gibt es weiterhin keinen evidenzbasierten Nachweis. Dagegen gibt es Studien mit negativem Ergebnis. Somit wird Homöopathie nicht empfohlen. Für die Corrugatorchirurgie gibt es weiterhin keine verwertbare Evidenz; sie wird dezidiert nicht empfohlen. Vorerst ist der Verschluss eines offenen Foramen ovale (PFO) nicht indiziert.

Viele prinzipiell wirkungsvolle Medikamente wie zum Beispiel Pizotifen oder Methysergid wurden wegen ihrer Nebenwirkungen - zumindest in Österreich - aus dem Handel genommen.

Andere solcher Substanzen können nach den Grundsätzen moderner kritischer Prüfungen nicht oder nicht mit ausreichender Evidenz empfohlen werden.

g) Monoklonale Antikörper gegen CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Migräne und löst bei intravenöser Gabe im Experiment Migräne-Attacken aus. CGRP hat eine ausgeprägt vasodilatatorische Wirkung, mediiert neurogene Entzündungen und wirkt im ZNS als Neuromodulator (aktueller Überblick: Sonderheft „CGRP“ Cephalalgia, 39, 3, 2019).

Zu Beginn des Jahrhunderts wurde versucht, durch CGRP-Blockierung mittels „small molecules“ Migräneanfälle akut zu behandeln. Mit diesen „Gepante“ (Telcegepant, Olcegepant) bezeichneten Substanzen sollte die Vorherrschaft der Triptane in der Akuttherapie erschüttert werden. Nach anfänglich »



- » durchaus günstigen Effekten kam es zu ausgeprägten hepatotoxischen Nebeneffekten, sodass die weitere Entwicklung dieser Gepante (Klasseneffekt?) vorerst eingestellt, nunmehr aber wieder aufgenommen wurde.

Mittlerweile wurden jedoch für die Migräneprophylaxe voll humane beziehungsweise humanisierte monoklonale Antikörper gegen CGRP entwickelt – entweder direkt selektive am Rezeptor (Erenumab) beziehungsweise jene, die gegen CGRP-Liganden (Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab) wirken. Der erste dieser h-MAK gegen CGRP, nämlich Erenumab (Aimovig®), ist seit Mitte 2018 auch in Österreich zugelassen. Galcanezumab (Emgality®, initial 240 mg, dann monatlich 120 mg s.c.) ist seit März 2019 erhältlich. Fremanezumab (Ajovy®, 225 mg s.c. monatlich oder 675 mg s.c. alle drei Monate) wurde von der US-amerikanischen Food And Drug Administration (FDA) und der EMA freigegeben und wird demnächst erhältlich sein.

Voraussetzung für die Verwendung von Erenumab ist, dass mindestens vier gesicherte Migräneattacken pro Monat vorliegen müssen und zumindest zwei Migräneprophylaktika der Evidenzklasse 1 nicht wirksam oder nicht vertragen wurden. Erenumab wird mittels Autoinjektor alle vier Wochen in der Dosierung von 70 mg (beziehungsweise 140 mg) verwendet. Das Führen eines Kopfschmerzkalenders ist obligat, entsprechende Kontrollen sind erforderlich. Aus den bisher vorliegenden Daten ergibt sich, dass knapp 50 Prozent der Patienten (Studienteilnehmer) eine zumindest 50-prozentige Reduktion der Migränetage pro Monat erreicht haben. Das Nebenwirkungsprofil hat bisher lediglich leichtgradige und vertretbare unerwünschte Effekte ergeben, vor allem Obstipation, Juckreiz und Erschöpfungsgefühl, gelegentlich auch Übelkeit (und in den Studien gegenüber Placebo kaum unterschiedlich). Lokale Beschwerden an der Einstichstelle, Obstipation und Pruritus werden am häufigsten berichtet. Leberfunktionsstörungen wurden bisher nicht beobachtet. Kontraindikationen sind akuter cerebraler Insult, intracerebrale Blutungen, Myokardinfarkt beziehungsweise instabile Angina pectoris.

Die Kosten für die Präparate sind relativ hoch und können nach entsprechender Begründung mit chefärztlicher Bewilligung von den Versicherungsträgern übernommen werden. Wie lange die Behandlung bei positivem Ansprechen weiterzuführen ist, kann derzeit nicht vorausgesagt werden (derzeit werden sechs bis zwölf Monate vorgeschlagen). Eine bestehende Prophylaxe-Therapie sollte anfangs nicht abgesetzt werden. Bei Nicht-Ansprechen auf Erenumab nach drei Monaten sollte diese Therapie nicht weitergeführt werden.

Inwieweit sich diese neuen Substanzen in der freien Verwendung bewähren, ist noch nicht seriös abschätzbar. Die Präparate würden zwar – was die Studienergebnisse betrifft – die Empfehlungsstufe I als erste Wahlrechtfertigen, doch ist dies

in Hinblick auf die Verschreibungsvorschriften nicht möglich. h) Therapie von Sonderformen: Eine perimenstruelle Migräne-Kurzzeitprophylaxe mit Triptanen mit langer Halbwertszeit kann versucht werden (etwa mit Frovatriptan 2,5 mg 1-2 x täglich für drei bis vier Tage).

Bei chronischer Migräne ist therapeutisch die Gabe von Topiramat erfolgreich, ebenso der gezielte Einsatz von Botulinumtoxin (155 IE aufgeteilt auf die typischen 31 Injektionspunkte). Zuletzt wurden monoklonale Antikörper gegen CGRP vielversprechend eingesetzt.

### **Literatur beim Verfasser**

**Univ. Prof. Dr. Peter Wessely**

Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Universitätsring 8, 1010 Wien, E-Mail: [prof.wessely@gmail.com](mailto:prof.wessely@gmail.com)

### **Lecture Board**

**Univ. Prof. Dr. Bruno Mamoli,**

Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Wien

**Univ. Prof. Dr. Christian Wöber,** Universitätsklinik für Neurologie, Spezialbereich Kopfschmerz MedUni Wien

### **Ärztlicher Fortbildungsanbieter**

Medizinische Universität Wien,

Universitätsklinik für Neurologie



Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ zwei Punkte für das DFP zu erwerben.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

**Schicken Sie diese Seite bis 11. Juni 2019 an:**  
Verlagshaus der Ärzte GmbH, z. Hd. Claudia Chromy  
Nibelungengasse 13, 1010 Wien,  
Faxnummer: 01/376 44 86  
E-Mail: c.chromy@aerzteverlagshaus.at



[www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium](http://www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium)

**Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!**

Name: .....

ÖÄK-Arztnummer: .....-.....

Adresse: .....

E-Mail-Adresse: .....

**Zutreffendes bitte ankreuzen:**

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.  
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30    31-40    41-50    51-60    > 60

<b>1) Was ist kein primärer Kopfschmerz?</b> <i>(zwei Antworten richtig)</i>	
<input type="checkbox"/>	a) Spannungskopfschmerz
<input type="checkbox"/>	b) Oberes Cervicalsyndrom
<input type="checkbox"/>	c) Trigeminusneuralgie
<input type="checkbox"/>	d) Migräne
<input type="checkbox"/>	e) Cluster-Kopfschmerz
<b>2) Was sind Kardinalsymptome der Migräne?</b> <i>(drei Antworten richtig)</i>	
<input type="checkbox"/>	a) Einseitige Lokalisation
<input type="checkbox"/>	b) Mindestdauer untherapiert vier Stunden
<input type="checkbox"/>	c) Symptomverstärkung durch physische Aktivitäten
<input type="checkbox"/>	d) Hypotonie
<input type="checkbox"/>	e) Positive Familienanamnese
<b>3) Was gehört nicht zur Aura?</b> <i>(zwei Antworten richtig)</i>	
<input type="checkbox"/>	a) Sehstörungen
<input type="checkbox"/>	b) Erbrechen
<input type="checkbox"/>	c) Sprachstörungen
<input type="checkbox"/>	d) Bewusstlosigkeit
<input type="checkbox"/>	e) Sensibilitätsstörungen
<b>4) Welche Substanzen kommen zur Akuttherapie der Attacke infrage?</b> <i>(drei Antworten richtig)</i>	
<input type="checkbox"/>	a) ASS
<input type="checkbox"/>	b) Opiode
<input type="checkbox"/>	c) Triptane
<input type="checkbox"/>	d) NSAR
<input type="checkbox"/>	e) DHE
<b>5) Was gehört nicht in die Empfehlungsklasse I für die Prophylaxe?</b> <i>(drei Antworten richtig)</i>	
<input type="checkbox"/>	a) Topiramat
<input type="checkbox"/>	b) Riboflavin
<input type="checkbox"/>	c) Flunarizin
<input type="checkbox"/>	d) Amitriptylin
<input type="checkbox"/>	e) Metoprolol
<input type="checkbox"/>	f) Mutterkraut
<b>6) Welche Aussagen zur Prophylaxe mit CGRP-AK sind richtig?</b> <i>(drei Antworten richtig)</i>	
<input type="checkbox"/>	a) Frequenz der Anfälle: mindestens vier pro Monat
<input type="checkbox"/>	b) Hilft bei chronischer Migräne nicht
<input type="checkbox"/>	c) Kann mit anderen Prophylaktika kombiniert werden
<input type="checkbox"/>	d) Muss einmal pro Woche verwendet werden
<input type="checkbox"/>	e) Instabile Angina pectoris war bei Studienpatienten ausgeschlossen.

Zwei Drittel der Fragen richtig beantwortet: 0