

Die Attackenbehandlung der Migräne

Maßgeschneiderte Therapie für jeden Patienten.

► Leidensdruck

Die Möglichkeit, akut auftretende Migräneattacken effektiv, schnell und nebenwirkungsarm behandeln zu können, reduziert entscheidend den Leidensdruck der betroffenen Patienten. Die medikamentöse Attackenbehandlung steht damit zwangsläufig im Zentrum jeder Migränetherapie. Sie muss individuell für die einzelnen Patienten maßgeschneidert werden.

Da Wirksamkeit und Verträglichkeit der verschiedenen Wirkstoffe im Einzelfall letztlich unvorhersehbar erheblich zwischen den Patienten variieren, ist das individuell beste Behandlungskonzept meist erst Ergebnis eines längeren Optimierungsprozesses. Es müssen nicht nur Attackencharakteristika, sondern auch Ankündigungssymptome, Auraphänomene, Begleiterkrankungen und Begleittherapien bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.

Die Entwicklung und Einführung der selektiven Serotoninrezeptoragonisten, der Triptane, hat zu einer entscheidenden Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten der Migräne geführt. Darüber hinaus sind Analgetika und Antiemetika weiterhin wichtige Therapiebausteine, während Ergotalkaloide zunehmend in den Hintergrund getreten sind.

Die Möglichkeit, akut auftretende Migräneattacken effektiv, schnell und nebenwirkungsarm behandeln zu können, reduziert entscheidend den ► **Leidensdruck** der betroffenen Patienten. Die medikamentöse Attackenbehandlung steht damit eindeutig im Zentrum der Migränetherapie.

Eine einheitliche Standardtherapie, die für alle Betroffenen in jeder Situation Gültigkeit hat, steht bedauerlicherweise nicht zur Verfügung. Zum einen unterscheiden sich Patienten in Alter, Geschlecht, Lebenssituation und Begleiterkrankungen. Zum anderen unterscheiden sich Migräneattacken in:

- Intensität,
- Dauer,
- Begleitphänomenen und
- Häufigkeit.

Eine Attackentherapie wird daher nur erfolgreich sein können, wenn sie individuell auf den einzelnen Patienten zugeschnitten ist. Da darüber hinaus auch noch Bioverfügbarkeit, Wirksamkeit und Verträglichkeit der gleichen Substanz erheblich zwi-

Prof. Dr. H. Göbel

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

H.Göbel · A.Heinze

Treatment of the acute migraine attack

Abstract

The ability to treat an acute migraine attack effectively, fast and without major side effects reduces the suffering of a migraine patient decisively. The acute treatment of migraine with drugs therefore is the central part of any migraine treatment. However, acute therapy of migraine will only be effective if individually tailored. Efficacy and tolerability often unforeseeable vary considerably between individuals. Thus, any treatment plan is the result of a treatment process during with continuous adjustments are necessary. Not only the severity of migraine attacks but also the occurrence of prodromal symptoms, migraine auras, co-morbidity and accompanying therapies must be considered in such a treatment concept. The development and introduction of the triptans not only significantly improved the treatment of migraine but also helped to greatly expand current knowledge of the pathophysiology of migraine and other headache disorders. At the same time the importance of the ergots has steadily declined because of their unfavourable efficacy-tolerability ratio. However, this is not true for analgesics and antiemetics, which are and will be indispensable as basic treatment for the majority of migraine sufferers.

Keywords

Migraine · Acute therapy · Rules · Substances · Triptans · Analgesics · Antiemetics

► Optimales Behandlungskonzept

schen den Patienten variieren, ist das endgültige Behandlungskonzept meist das Ergebnis eines längeren Optimierungsprozesses.

Verschiedenen Therapiesituationen in der Akuttherapie

Ein ► **optimales Behandlungskonzept** muss beim selben Patienten verschiedene potenzielle Therapiesituationen berücksichtigen. In Abhängigkeit von der Attackencharakteristik und dem Zeitpunkt innerhalb der Attacke sind daher folgende Aspekte zu unterscheiden:

- allgemeine Maßnahmen,
- Behandlung bei Ankündigungssymptomen einer Migräne,
- Behandlung bei Auraphänomenen,
- Behandlung der leichten Migräneattacke,
- Behandlung der schweren Migräneattacke,
- Notfallbehandlung der Migräne durch den Arzt,
- Behandlung des Status migränosus.

Diese Aspekte sollen im Weiteren genauer erläutert werden.

Allgemeine Maßnahmen

Visuelle, akustische, olfaktorische und sensorische Reize werden innerhalb einer Migräneattacke häufig als unangenehm oder schmerzhaft erlebt. Eine Verstärkung der Beschwerden ist bereits durch leichte körperliche Aktivität oder z. B. durch Bücken charakteristisch. Wenn diese ► **Schmerzverstärkungsfaktoren** ausgeschaltet sind, wirkt eine medikamentöse Attackenbehandlung i. d. R. schneller und effektiver.

Reizabschirmung. Eine Reizabschirmung gehört deshalb zu den ersten Maßnahmen im akuten Migräneanfall. Die Patienten sollten sich in ein ruhiges und dunkles Zimmer zurückziehen und körperliche Ruhe einhalten. Ob lokale Kälte- oder evtl. eine Wärmeanwendung hilfreich ist, muss im Einzelfall überprüft werden. Die genannten Schritte führen allerdings meistens zu einer Unterbrechung der momentanen Tagesaktivität.

► Schmerzverstärkungsfaktoren

► Medikamenteninduzierter Dauerkopfschmerz

Toleranzentwicklung durch zu häufige Einnahme. Der Versuch von Patienten, durch die alleinige Einnahme von Medikamenten ohne Realisierung von Entspannung und Reizabschirmung arbeitsfähig zu bleiben, ist ein wesentlicher Grund für eine falsch angewendete Akutmedikation. Dabei besteht die Gefahr des ► **medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes**.

Medikamentöse Maßnahmen bei Ankündigungssymptomen

Viele Migränepatienten kennen Ankündigungssymptome einer Migräneattacke, die bereits ein bis zwei Tage vor dem Beginn der eigentlichen Kopfschmerzphase auftreten. Hierzu gehören u. a.

- Stimmungsschwankungen,
- Hyperaktivität,
- erhöhter Appetit (insbesondere auf Süßigkeiten) oder
- ausgeprägtes Gähnen.

Kann aufgrund solcher Ankündigungssymptome mit hoher Wahrscheinlichkeit das Entstehen einer Migräneattacke vorausgesagt werden, ist die einmalige Einnahme folgender Medikamente im Sinne einer ► **Kurzzeitprophylaxe** möglich:

- 500 mg Acetylsalicylsäure als Brauselösung oder
- 20 mg Metoclopramid oder
- 30 mg Domperidon.

Zum Teil kann hierdurch das Auftreten der Kopfschmerzphase verhindert werden. Die prophylaktische Wirkung des Domperidon ist dabei durch kontrollierte Studien belegt [46].

Medikamentöse Maßnahmen bei Aurasymptomen

Bei ca. 15% der Migränepatienten geht der Kopfschmerzphase eine Aura unmittelbar voraus. Diese von Patienten oft als sehr beunruhigend empfundenen Auren lassen sich mit den derzeitigen Möglichkeiten medikamentös nicht verkürzen. Auren beeinflussen jedoch Auswahl und Zeitpunkt der medikamentösen Behandlung in der Kopfschmerzphase.

Triptane

So ist der Einsatz von selektiven Serotoninrezeptoragonisten, den Triptanen, während einer Migräneaura kontraindiziert. Ihr Einsatz sollte bei einer Migräne mit typischer Aura oder einer Migräne mit prolongierter Aura erst nach vollständigem Abklingen der Aura erfolgen. Triptane sollten außerdem grundsätzlich nicht zum Einsatz kommen bei

- Basilarismigräne,
- ophthalmoplegischer Migräne und
- familiärer hemiplegischer Migräne.

Diese Anwendungsbeschränkungen beruhen auf der vasoaktiven Wirkung der Triptane. Es besteht die theoretische Überlegung, Triptane könnten einen Hirninfarkt hervorrufen, wenn sie während einer Migräneaura angewendet würden.

In einer kontrollierten Studie, in der Sumatriptan 6 mg s.c. während Migräneaura gegeben wurde, kam es zu keiner solchen Komplikation. Es konnte jedoch weder die Migräneaura, noch die folgende Kopfschmerzphase positiv beeinflusst werden [2].

Ergotamine

Die gleichen Überlegungen gelten grundsätzlich auch für Ergotamine. Zwar relativiert sich die theoretische Gefahr bei Anwendung in der Auraphase bei Migräne mit typi-

► Kurzzeitprophylaxe

Die prophylaktische Wirkung des Domperidon ist durch kontrollierte Studien belegt.

Triptane sind während einer Migräneaura kontraindiziert.

Auch bei Ergotaminen das Auraende abwarten.

Analgetika- und Antiemetikagabe sind in der Auraphase unbedenklich.

Bei leichten Migräneattacken ist die Kombination Antiemetikum/Analgetikum indiziert.

► Prokinetische Wirkung

► Magenstase bei Migräne

- Dopamin- und 5-HT₃-Antagonismus
- 5-HT₄-Agonismus

► Zentralnervöse Störungen

schen Auren aufgrund der langsamen Resorption und des damit verbundenen langsamen Wirkeintritts von Ergotaminen. Da jedoch im Einzelfall die Dauer der Aura nicht vorhersehbar ist, gilt auch hier die Empfehlung, das Auraende abzuwarten.

Analgetika und Antiemetika

Die Gabe von Analgetika und Antiemetika in der Auraphase ist hingegen unbedenklich. Zwar kommt es zu keiner günstigen Beeinflussung der Aura selbst, jedoch möglicherweise der folgenden Kopfschmerzphase. Die Aura ermöglicht damit bei vielen Patienten den rechtzeitigen und damit effektiven Einsatz von Substanzen, die evtl. bei Einnahme erst zu Beginn der Kopfschmerzphase nicht mehr ausreichend wirksam wären. Bei Auftreten von Auren sollte daher das individuelle Behandlungsschema der leichten Migräneattacke (s. u.) zeitlich vorgezogen werden.

Medikamentöse Behandlung der leichten Migräneattacke

Antiemetika

Leichte Migräneattacken lassen sich initial von schweren Migräneattacken abgrenzen durch

- einen langsamen Anstieg der Kopfschmerzintensität,
- ein niedriges Kopfschmerzintensitätsplateau und
- eine nur mäßige Übelkeit.

Zur Behandlung dieser leichten Migräneattacken hat sich die Kombination eines Antiemetikums mit einem Analgetikum bewährt.

Unter den Antiemetika ist dabei Substanzen der Vorzug zu geben, die neben einer antiemetischen auch eine ► **prokinetische Wirkung** haben (vgl. Tabelle 1). Diese können einerseits direkt und gezielt die Migränesymptome Übelkeit und Erbrechen reduzieren und andererseits die Magenmotilität normalisieren. Durch die Beseitigung der ► **Magenstase** während der Migräneattacke werden wiederum die Analgetika besser und schneller resorbiert. Antiemetika sind folglich bei jeder leichten Migräneattacke sinnvoll, unabhängig davon, ob Übelkeit besteht oder nicht [41].

Wenn in einer Migräneattacke die bestehende Übelkeit nur gering ausgeprägt ist, können Antiemetika und Analgetika zusammen eingesetzt werden. Wird jedoch der orale Einsatz eines Analgetikums trotz ausgeprägter Übelkeit gewünscht, empfindet es sich, den Wirkeintritt des Antiemetikums abzuwarten.

Metoclopramid

Am weitesten verbreitet ist der Einsatz von Metoclopramid (Tabelle 1). Es ist für die orale, rektale oder intravenöse Anwendung erhältlich.

- Die antiemetische Wirkung beruht auf einer ► **Dopamin- und 5-HT₃-antagonistischen Wirkung**,
- die prokinetische Wirkung wird wahrscheinlich über einen ► **5-HT₄-agonistischen Effekt** vermittelt.

In pharmakokinetischen Studien konnte die Normalisierung der während einer Migräneattacke verlangsamten Aufnahme von Acetylsalicylsäure durch Metoclopramid eindeutig demonstriert werden. Zusätzlich konnte in neueren Untersuchungen eine direkte Reduktion von Migränekopfschmerzen durch Metoclopramid i.v. nachgewiesen werden [32].

Die Anwendung sollte erst ab dem 14. Lebensjahr erfolgen. Typische Nebenwirkungen sind ► **zentralnervöse Störungen** wie Müdigkeit und Ruhelosigkeit sowie eine verstärkte Darmtätigkeit in Form von Diarrhöen, seltener sind Dyskinesien, die meist bei Kindern auftreten.

Tabelle 1

Übersicht Antiemetika in der Migränetherapie für die klinische Praxis (Dosierungsangaben für Erwachsene)

Medikament	Einstufung	Startdosis	Kontraindikationen	Nebenwirkungen
Metoclopramid	I. Wahl, antiemetisch, prokinetisch, rezeptpflichtig	Oral 10–20 mg, rektal 10–20 mg, intravenös 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Alter unter 2 Jahren, • Epilepsie, • extrapyramidalmotorische Störungen, • Phäochromozytom, • prolaktinabhängige Tumoren, • mechanischer Darmverschluss, • Darmdurchbruch, • Blutungen im Magen-Darm-Bereich. <p>Anwendungsbeschränkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter unter 14 Jahren, • Niereninsuffizienz 	<ul style="list-style-type: none"> • Müdigkeit, • Schwindel, • Ruhelosigkeit, • verstärkte Darmtätigkeit (Diarrhö). <p>Selten bei Langzeitanwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prolaktinerhöhung (Galaktorrhö, Gynäkomastie, Menstruationsstörungen), • Depressionen, • malignes neuroleptisches Syndrom, • Spätdyskinesien, Parkinsonismus (Tremor, Rigor, Akinese bei älteren Patienten)
Domperidon	I. Wahl, antiemetisch, prokinetisch, rezeptpflichtig	Oral 10–20 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Prolaktinabhängige Tumoren, • Alter unter 1 Jahr. <p>Anwendungsbeschränkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kindesalter 	<p>Bei Langzeitanwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prolaktinerhöhung (Galaktorrhö, Gynäkomastie, Menstruationsstörungen). <p>Nur in Einzelfällen bei Kindern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • extrapyramidalmotorische Störungen
Dimenhydrinat	II. Wahl, antiemetisch, sedierend, rezeptfrei	Oral 50–100 mg, rektal 150 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Blasenentleerungsstörungen mit Restharnbildung, • Engwinkelglaukom, • Epilepsie, • Eklampsie, • Alter unter 1 Jahr. <p>Anwendungsbeschränkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter unter 6 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> • Sedierung, • Exanthem
Diphenhydramin	II. Wahl, antiemetisch, sedierend, rezeptfrei	Oral 50 mg, rektal 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Blasenentleerungsstörungen mit Restharnbildung, • Engwinkelglaukom 	<ul style="list-style-type: none"> • Sedierung, • Sehstörungen, • Exanthem, • Glaukomauslösung, • Mundtrockenheit, • Miktionsstörungen, • Überempfindlichkeitsreaktionen, • selten sind Blutbildveränderungen

Dosierung und Kontraindikationen. Die empfohlenen Dosierungen von Metoclopramid liegen bei 10 mg i.v., bzw. 10–20 mg p.o. und rektal [37, 41]. Kontraindikationen sind v. a. das Vorliegen

- einer Epilepsie oder
- von extrapyramidalmotorischen Störungen.

Domperidon überschreitet kaum die Blut-Hirn-Schranke.

► Antiemetika der II. Wahl

► Sedierung

Domperidon

Als Alternative zum Metoclopramid steht Domperidon (Tabelle 1) zur Verfügung [9, 26, 46]. Es ist in Deutschland zur oralen Anwendung als Tablette oder Suspension erhältlich. Die antiemetische und prokinetische Wirkung entspricht weitestgehend dem Metoclopramid. Da Domperidon jedoch die Blut-Hirn-Schranke kaum überschreitet, treten zentralnervöse Nebenwirkungen in Form von Müdigkeit oder extrapyramidal-motorischen Störungen im Vergleich zum Metoclopramid nur sehr selten auf.

Dosierung und Kontraindikationen. Die Einmaldosis liegt bei 10–20 mg. Die einzigen Kontraindikationen sind

- ▶ das Vorliegen prolaktinabhängiger Tumoren und
- ▶ die Anwendung bei Kleinkindern unter einem Jahr.

Das Kindesalter gilt jedoch generell als Anwendungsbeschränkung.

Dimenhydrinat und Diphenhydramin

Als ► **Antiemetika der II. Wahl** sind die nicht rezeptpflichtigen H₁-Antihistaminika Dimenhydrinat und Diphenhydramin (Tabelle 1) aufzufassen [22]. Dimenhydrinat ist erhältlich zur oralen, rektalen, intramuskulären oder intravenösen Anwendung. Diphenhydramin steht als Tablette und Suppositorium zur Verfügung.

Bei guter antiemetischer Wirkung fehlt ihnen ein prokinetischer Wirkmechanismus. Über den Antagonismus an H₁-Rezeptoren führen sie jedoch zu einer ausgesprochenen ► **Sedierung**. Diese Nebenwirkung wird vielfach von Patienten in der Migräneattacke als durchaus angenehm empfunden, kann jedoch die Einsatzfähigkeit nach Abklingen der eigentlichen Migränebeschwerden beeinträchtigen. Antihistaminika sind in kontrollierten Studien zur Behandlung der Migräne nicht untersucht. Weitere Nebenwirkungen der beiden Präparate sind in Tabelle 1 dargestellt.

Dimenhydrinat. Dimenhydrinat kann ab dem Schulkindalter eingesetzt werden. Die Dosis ist altersabhängig, für die verschiedenen Altersgruppen liegen verschiedene Darreichungsgrößen vor. Im Erwachsenenalter liegt die Einmaldosis bei 150 mg rektal bzw. 50–100 mg p.o. Kontraindikationen sind

- ▶ Blasenentleerungsstörungen mit Restharnbildung,
- ▶ ein Engwinkelglaukom,
- ▶ eine Eklampsie oder Epilepsie und
- ▶ ein Alter unter einem Jahr.

Diphenhydramin. Es gibt keine Altersbeschränkung bei der Anwendung von Diphenhydramin, jedoch ist die Dosierung bei Kleinkindern exakt zu beachten. Die rektale und orale Einmaldosis im Erwachsenenalter liegt bei 50 mg. Kontraindikationen sind lediglich

- ▶ Blasenentleerungsstörungen mit Restharnbildung und
- ▶ ein Engwinkelglaukom.

Analgetika

Acetylsalicylsäure und Paracetamol sind die am häufigsten eingesetzten Analgetika zur Migräneattackenbehandlung. Wie bei den nichtsteroidalen Antiphlogistika Ibuprofen und Naproxen beruht ihr Einsatz letztlich weniger auf kontrollierten Studien als auf der im Alltag gewonnenen Erfahrung. Der gemeinsame Wirkmechanismus ist die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Blockierung des Enzyms Cyclooxygenase, wobei zusätzliche Mechanismen im ZNS belegt sind.

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (Tabelle 2) ist in Deutschland zur oralen Einnahme als Tablette, Kautablette und Brausetablette sowie zur intravenösen Injektion erhältlich. Sowohl für die orale als auch die intravenöse Gabe liegen ausreichend kontrollierte Studien vor, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit belegen [23, 24, 37].

Tabelle 2

Übersicht Analgetika in der Migränetherapie für die klinische Praxis (Dosierungsangaben für Erwachsene)

Medikament	Einstufung	Startdosis	Kontraindikationen	Nebenwirkungen (u. a.)
Acetylsalicylsäure	I. Wahl, rezeptfrei	Oral 1000 mg, intravenös 2-mal 500 mg (rezeptpflichtig)	<ul style="list-style-type: none"> • Hämorrhagische Diathese, • Magen-Darm-Ulzera. Anwendungsbeschränkungen: <ul style="list-style-type: none"> • Analgetikaintoleranz, • Analgetikaasthma, • allergische Diathese (z. B. Hautreaktionen, Juckreiz od. Nesselfieber), • Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, • vorgeschädigte Nieren, • schwere Leberfunktionsstörungen, • gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Acetylsalicylsäure besonders bei Säuglingen und Kleinkindern, • Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen (Reye-Syndrom), • Anwendung bei Kindern und älteren Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Beschwerden (Magenschmerzen, Magenblutungen und Magenulzerationen), • Übelkeit, • Erbrechen, • Durchfälle, • Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautreaktionen, Bronchospasmus, Analgetikaasthma), • Kopfschmerzen, • Schwindel, • Tinnitus, • Sehstörungen, • Somnolenz
Paracetamol	I. Wahl, rezeptfrei	Oral 1000 mg, rektal 1000 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Keine. Anwendungsbeschränkungen: <ul style="list-style-type: none"> • Leberfunktionsstörungen (chronischer Alkoholmissbrauch, Leberentzündungen), • vorgeschädigte Niere, • Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit), • Langzeitanwendung von Paracetamol bei gleichzeitiger Therapie mit oralen Antikoagulanzen 	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr selten bei Überdosierung Leberzellschäden • Sehr selten bei langjähriger hochdosierter Einnahme Analgetikanephropathie.
Naproxen	I. Wahl, rezeptpflichtig	Oral 500–1000 mg, rektal 500 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Siehe Acetylsalicylsäure, • Kinder unter 11 Jahren. 	<ul style="list-style-type: none"> • Siehe Acetylsalicylsäure, • Vaskulitis, • Photodermatitis
Ibuprofen	I. Wahl, rezeptfrei bis 400 mg	Oral 400–800 mg, rektal 500–600 mg	Anwendungsbeschränkungen: <ul style="list-style-type: none"> • s. Acetylsalicylsäure, • systemischer Lupus erythematodes sowie Mischkollagenosen 	
Diclofenac-Kalium	I. Wahl rezeptpflichtig	oral 50-100 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Siehe Acetylsalicylsäure 	<ul style="list-style-type: none"> • Siehe Acetylsalicylsäure

► Reye-Syndrom

Dosierung, Kontraindikationen, Anwendungsbeschränkungen. Eine Startdosis von mindestens 1000 mg p.o. wird empfohlen, ebenso die rechtzeitige Einnahme zu Beginn einer Migräneattacke und die Kombination mit einem Antiemetikum. Die intravenöse Gabe von 1000 mg Acetylsalicylsäure ist Therapie der I. Wahl in der Notfallbehandlung der Migräne durch den Arzt [8, 24]. Kontraindikationen gegen den Einsatz von Acetylsalicylsäure sind eine hämorrhagische Diathese und Magen-Darm-Ulzera. Anwendungsbeschränkungen sind u. a.

- Analgetikaintoleranz,
- Analgetikaasthma,
- eine allergische Diathese (z. B. Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber),
- chronische und rezidivierende Magen- und Zwölffingerdarmbeschwerden sowie
- Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen (Cave ► **Reye-Syndrom**).

Nebenwirkungen. Sie umfassen u. a. gastrointestinale Beschwerden wie Magenschmerzen, -blutungen und -ulzerationen. Außerdem Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Überempfindlichkeitsreaktionen, Kopfschmerzen, Schwindel, Tinnitus, Sehstörungen oder Somnolenz.

Paracetamol

Paracetamol (Tabelle 2) steht zur oralen (Tablette, Brause, Suspension) und rektalen Anwendung als Suppositorium zur Verfügung.

Dosierung, Kontraindikationen, Anwendungsbeschränkungen. In den wenigen vorliegenden Studien war 1000 mg Paracetamol dem Placebo überlegen, so dass diese Dosis allgemein als orale und rektale Startdosis bei Erwachsenen empfohlen wird [25, 26]. Im Kindesalter muss die Dosis an das Körpergewicht angepasst werden, eine Altersbeschränkung für die Einnahme besteht jedoch nicht. Anwendungsbeschränkungen sind v. a. Leberfunktionsstörungen und die gleichzeitige Einnahme von oralen Antikoagulanzen.

Nebenwirkungen. Sie sind selten, jedoch sind bei hochdosierter Einnahme Leberzellschäden und bei längerer hochdosierter Einnahme die Entstehung einer ► **Analgetikanephropathie** möglich.

Naproxen

Naproxen (Tabelle 2) ist als Tablette und Suppositorium erhältlich. In kontrollierten Studien gelang der Wirkungsnachweis gegenüber Placebo bei Dosierungen zwischen 750 mg und 825 mg [21, 43].

Entsprechend liegt die empfohlene Startdosis in der Migräneattacke bei 500–1000 mg. Auch bei Naproxen ist eine rechtzeitige Einnahme zu Beginn der Migräneattacke und die Kombination mit Antiemetika sinnvoll. Kontraindikationen, Anwendungsbeschränkungen und Nebenwirkungen entsprechen weitestgehend der Acetylsalicylsäure (vgl. Tabelle 2). Die Einnahme sollte nicht vor dem 11. Lebensjahr erfolgen.

Ibuprofen

Ibuprofen (Tabelle 2) ist als Tablette/Kapsel, Brausegranulat/Suspension, Suppositorium und zur intramuskulären Injektion erhältlich. Anhand der Studienlage können orale und rektale Startdosierungen von 400–800 mg empfohlen werden [20]. Die Einnahmeregeln entsprechen denen von Naproxen (vgl. Tabelle 2), ebenso Kontraindikationen, Anwendungsbeschränkungen und Nebenwirkungen.

Einnahme von Naproxen nicht vor dem 11. Lebensjahr.

Neue Entwicklungen

In den letzten Monaten wurden galenische Verbesserungen entwickelt, die auch zu spezifischen Zulassungen geführt haben. Im Jahre 2000 wurde durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstmals einem Monopräparat mit dem Wirkstoff Acetylsalicylsäure die Zulassung für die spezielle Indikation „akute Behandlung der Kopfschmerzen von Migräneanfällen mit und ohne Aura“ erteilt. Hintergrund war eine neue galenische Zubereitung (Aspirin® Migräne), welche neben ASS und dem Brausezusatz (Natriumhydrogencarbonat sowie Natriumcarbonat) Natriumcitrat und Zitronensäure enthält. Die in Wasser gelöste Tablette führt zu einem pH-Wert von 5,8 bis 6,2 sowie einer Säureneutralisationskapazität (ANC) von 12 mEq beziehungsweise 24 mEq. Das Puffersystem bewirkt eine beschleunigte Magenpassage und Wirkstoffanflutung sowie einen schnellen Wirkeintritt bei guter Verträglichkeit. Gleichzeitig werden auch Begleitsymptome der Migräne ohne zusätzliche Einnahme eines Antiemetikums verbessert. Eine entsprechende Zulassung erfolgte auch für Ibuprofen-Lysinat (Dolormin®-Migräne). Diclofenac-Kalium (Voltaren®-K Migräne) ist ebenfalls als einzige Darreichungsform dieses nicht steroidalen Antirheumatikums für die Migränetherapie zugelassen und wurde im Januar 2002 eingeführt. Das Medikament zeichnet sich durch eine hohe Löslichkeit aus. Diese ist Voraussetzung für eine rasche Resorption im Magen. Bereits wenige Minuten nach der Einnahme lässt sich der Wirkstoff im Blut nachweisen. Im Unterschied zu Diclofenac-Natrium werden auch die maximalen Plasmakonzentrationen wesentlich früher, nämlich bereits nach 34 Minuten, erreicht. Weil die Aufnahme im Magen erfolgt, ist die zusätzliche Einnahme eines Prokinetikums ebenfalls nicht erforderlich. Diclofenac-Kalium ist in einer Dosierung von 50 mg gegenüber Sumatriptan in Vergleichstudien bei besserer Verträglichkeit gleich wirksam.

Behandlung der schweren Migräneattacke

Eine schwere Migräneattacke besteht, wenn sich das Behandlungsschema für leichte Migräneattacken als nicht ausreichend wirksam erweist, d. h. die kombinierte Einnahme eines Antiemetikums und eines Analgetikums. Die Betroffenen erkennen schwere Migräneattacken häufig am raschen Anstieg der Kopfschmerzen in einen starken Intensitätsbereich.

Die migränetytischen Begleiterscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen sind ebenso ausgeprägt, wie ein allgemeines Krankheitsgefühl. Ein Weiterarbeiten ist kaum mehr möglich, Bettruhe wird erforderlich.

In dieser Situation ist der Einsatz spezifischer Migränemittel notwendig. Früher standen hier lediglich die Ergotalkaloide zur Verfügung. Aufgrund schlechterer Wirksamkeit und Verträglichkeit werden die Ergotalkaloide heute zunehmend durch die Triptane, d. h. selektive Serotonin-(5-HT-)Rezeptoragonisten, verdrängt.

Ergotalkaloide

Ergotalkaloide waren bis 1993 die einzige Möglichkeit zur Eigenbehandlung schwerer Migräneattacken. Mutterkorn (*Secale cornutum*) ist die alkaloidreiche Dauerform des Pilzes *Claviceps purpurea* und kommt v. a. auf Roggen vor. Flüssige Extrakte von Mutterkorn wurden bereits im 19. Jahrhundert zur Therapie der Migräneattacke eingesetzt. Das für die Wirkung bei Migräne verantwortliche Reinalkaloid Ergotamin wurde 1918 erstmals isoliert und 1926 in die Migränebehandlung eingeführt.

Lange Zeit ging man davon aus, dass die Wirkung des Ergotamins bei Migräne auf dem bekannten vasokonstriktorischen Effekt beruht. Nach dem damaligen Migränemodell wurden Kopfschmerzen bei Migräne durch eine schmerzhaft dilatation zerebraler Gefäße verursacht. Dies sollte durch Ergotamin antagonisiert werden.

Effekte der Ergotalkaloide

Die Freisetzung der Neuropeptide (s. o.) aus terminalen Axonen des N. trigeminus (unmyelinisierte C-Fasern) soll nach dem Modell der neurogenen Entzündung über

Die Kombination Antiemetikum/
Analgetikum reicht nicht aus.

▶ 5-HT_{1D}-Rezeptor

Sowohl die Triptane als auch Ergotamin sind 5-HT_{1D}-Rezeptoragonisten.

▶ 5-HT₂-Rezeptor

▶ Dopaminrezeptoragonist

▶ α-Adrenorezeptoragonist

▶ Ergotismus

▶ Geringe Bioverfügbarkeit

Einnahme an mehr als 2 Tagen/Woche aufgrund der langen Wirkdauer unbedingt vermeiden.

Neurogen vermittelte Entzündung

Heute wird angenommen, dass nicht eine Erweiterung von zerebralen Blutgefäßen für den Migräne-Schmerz verantwortlich ist, sondern eine Sensibilisierung von meningealen Nozizeptoren im Rahmen einer neurogen vermittelten Entzündung. Der Entzündungsprozess soll dabei vermittelt werden durch die Freisetzung von Neuropeptiden wie

- CGRP (calcitonin gene-related peptide),
- Substanz P und
- Neurokinin A.

eine Erregung von ▶ 5-HT_{1D}-Rezeptoren blockiert werden können. Sowohl die Triptane als auch Ergotamin sind derartige 5-HT_{1D}-Rezeptoragonisten.

Im Gegensatz zu den Triptanen ist Ergotamin jedoch ein nichtselektiver Serotoninrezeptoragonist. Erregt werden nicht nur 5-HT_{1D}-Rezeptoren, sondern unter anderem auch ▶ 5-HT₂-Rezeptoren, die eine Vasokonstriktion z. B. in den Koronarterien vermitteln.

Darüber hinaus ist Ergotamin ein ▶ Dopaminrezeptoragonist. Übelkeit und Erbrechen zählen damit zu den charakteristischen Nebenwirkungen. Schließlich ist Ergotamin in der Lage, über eine ▶ α-Adrenorezeptorstimulation eine Vasokonstriktion im gesamten peripheren Gefäßbett hervorzurufen.

In der Vergangenheit traten regelmäßig epidemieartige Massenvergiftungen auf, wenn mit Mutterkorn verunreinigtes Korn zu Lebensmitteln verarbeitet wurde. Das Krankheitsbild des ▶ Ergotismus (St.-Antonius-Feuer) ist unter anderem durch periphere und koronare Durchblutungsstörungen gekennzeichnet, die durch Gefäßspasmen hervorgerufen werden.

In der Migränetherapie wurden sowohl Ergotamintartrat als auch Dihydroergotamin eingesetzt [38].

Ergotamintartrat

Applikationsform. Ergotamintartrat steht in Deutschland lediglich zur oralen und rektalen Anwendung zur Verfügung. Ein Aerosolspray wurde aus Umweltschutzgründen vom Markt genommen, da es als Treibgas FCKW enthielt. Eine parenterale Applikationsform (s.c., i.m. oder i.v.) ist in Deutschland nicht erhältlich.

Bioverfügbarkeit. Die ▶ Bioverfügbarkeit von Ergotamintartrat ist sowohl bei oraler (<1%) als auch bei rektaler Zufuhr (1–3%) nur sehr gering. Verantwortlich ist zum einen die nur schlechte Resorption, die jedoch individuell sehr unterschiedlich sein kann. Zum anderen besteht bei oraler Gabe ein ausgeprägter First pass effect aufgrund hepatischer Elimination. Bei beiden Applikationsformen ist die Anflutungsgeschwindigkeit nur langsam und der Wirkeintritt verzögert. Die Plasmahalbwertszeit ist mit 2 h kurz, jedoch ist die Rezeptorbindung z. B. an arteriellen Gefäßen deutlich anhaltender mit einer geschätzten Bindungshalbwertszeit von über 10 h.

Die Wirkung von Ergotamintartrat überdauert damit nachweisbare Plasmaspiegel um ein Mehrfaches. Eine Einnahme an mehr als 2 Tagen/Woche sollte aufgrund dieser langen Wirkdauer unbedingt vermieden werden, um einen ergotamininduzierten Dauerkopfschmerz ebenso zu verhindern wie einen chronischen Ergotismus [33].

Vergleich mit Sumatriptan. Ergotamintartrat ist eine alte Substanz, die nicht das heute übliche klinische Studienprogramm durchlaufen musste. Entsprechend unzureichend war lange Zeit die Datenlage zur Wirksamkeit und Verträglichkeit aus kontrollierten Studien.

Von hoher Aussagekraft sind jedoch die aktuellen Vergleichsstudien zwischen Triptanen und Ergotamin. Im direkten Vergleich von Sumatriptan 100 mg mit Ergotamintartrat 2 mg plus Koffein 200 mg war Sumatriptan signifikant besser und schneller wirksam und dies in einem klinisch relevanten Ausmaß.

Einzigster Vorteil des Ergotamintartrats:
geringere Wiederkehrkopfschmerzrate.

Die Überlegenheit des Sumatriptans betraf Effektivitätsparameter wie Schmerzlinderung und Schmerzfreiheit nach 2 h, Beseitigung von Begleitsymptomen, Geschwindigkeit des Wirkeintritts und Notwendigkeit einer Ersatzmedikation.

Die absolute Anzahl von Nebenwirkungen war zwar vergleichbar, doch beklagten Patienten nach Ergotamineinnahme vermehrt bedeutsame Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen. Nach Sumatriptaneinnahme standen dagegen Nebenwirkungen wie schlechter Geschmack (vor Einführung von Filmtabletten) im Vordergrund. Der einzige Vorteil des Ergotamintartrats lag in einer geringeren Wiederkehrkopfschmerzrate von 30 vs. 41% innerhalb 24 h [40].

Dosierung. Die rektale Applikation ist der oralen aufgrund der höheren Bioverfügbarkeit vorzuziehen. Die Startdosis liegt bei 1–2 mg rektal und 2 mg p.o. Ergotamintartrat sollte regelmäßig zusammen mit einem Antiemetikum eingenommen werden, um die dopaminvermittelte, emetische Wirkung auszugleichen. Nicht selten sind fixe Kombinationen mit Koffein, die die Resorption verbessern sollen. Die Einnahme muss früh in der Attacke mit einer ausreichenden Startdosis erfolgen, um eine Wirkung zu erzielen. Eine fraktionierte Einnahme sollte vermieden werden.

Kontraindikationen und Nebenwirkungen. Als Kontraindikationen zu beachten sind jegliche Gefäßerkrankungen, insbesondere koronare Durchblutungsstörungen sowie Hypertonie und Leber- und Nierenfunktionsstörungen.

Ergotamine dürfen nicht zusammen mit anderen vasoaktiven Substanzen, z. B. Triptanen, eingesetzt werden. Auch die gleichzeitige Einnahme von Betarezeptorenblockern und Ergotaminen kann die periphere Durchblutung vermindern. Schwangerschaft und Stillzeit sind absolute Kontraindikationen. Typische Nebenwirkungen sind

- ▶ Übelkeit,
- ▶ Erbrechen und
- ▶ Zeichen einer peripheren Mangel durchblutung (Parästhesien, stenokardische Beschwerden, Vasospasmen, Gangrän-Bildung).

Die rektale Einnahme kann zu anorektalen Ulzera führen. In Einzelfällen sind fibrotische Veränderungen beobachtet worden. Myokardinfarkte können auch bei Patienten ohne Koronarerkrankung in der Anamnese auftreten (Abb. 1).



Abb. 1 ◀ Nebenwirkungen nach einer 11-jährigen täglichen Einnahme von Ergotalkaloiden. Es stellten sich lebensbedrohliche intestinale Gangränbildungen und ausgeprägte intestinale Fistelbildungen ein

Nebenwirkungen und Anwendungsbeschränkungen entsprechen denen des Ergotamintartrats.

Außer bei der Wiederkehrkopfschmerzrate sind Triptane den Ergotalkaloiden überlegen.

► Selektive 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten

► Hauptwirkmechanismus

Dihydroergotamin

Applikationsform und Bioverfügbarkeit. Dihydroergotamin ist in Deutschland nicht nur zur oralen und rektalen, sondern auch zur parenteralen Anwendung (s.c., i.m., i.v.) erhältlich. Aus pharmakologischer Sicht ist der Einsatz der oralen und rektalen Zubereitung wenig sinnvoll, da die Resorption und damit die Bioverfügbarkeit unter 1% liegt. Bei parenteraler Gabe steigt die Bioverfügbarkeit deutlich an, jedoch auch die Nebenwirkungsrate.

Wirknachweis. Kontrollierte Studien zum Wirknachweis liegen nicht ausreichend vor. Die meisten "neueren" Studien untersuchten die in Deutschland nicht zur Verfügung stehende intranasale Applikationsform. Wiederholt konnte dabei für das Nasenspray keine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden, während Sumatriptan nasal 20 mg im direkten Vergleich signifikant wirksamer und verträglicher war [5]. Im direkten Vergleich mit der intravenösen Gabe von Lysinacetylsalicylat bzw. Sumatriptan 6 mg s.c. zeigte sich die parenterale Gabe von Dihydroergotamin in den untersuchten Zielparametern durchweg unterlegen [24, 47].

Nebenwirkungsprofil und Anwendungsbeschränkungen entsprechen denen des Ergotamintartrats (vgl. oben). Der Einsatz von Dihydroergotamin bietet damit keinen erkennbaren Vorteil gegenüber anderen Migränetherapeutika.

Beurteilung der Ergotalkaloide in der Attackentherapie der Migräne

Als Fazit muss der Einsatz von Ergotamintartrat und Dihydroergotamin in der Attackentherapie der Migräne unter den heutigen Bedingungen als insgesamt nicht empfehlenswert eingestuft werden [38, 40]. Mit Ausnahme der höheren Wiederkehrkopfschmerzrate sind die Triptane den Ergotalkaloiden in allen Bereichen überlegen [5, 40, 42, 47].

Da derzeit noch kein direkter Vergleich zwischen den länger wirksamen Triptanen Naratriptan und Almotriptan auf der einen Seite und den Ergotalkaloiden auf der anderen Seite vorliegt, ist jedoch selbst der genannte mögliche Vorteil keinesfalls zu verallgemeinern.

Triptane

Sumatriptan wurde 1993 in Deutschland in die Migränetherapie eingeführt. Pharmakologisch handelt es sich um einen ► **selektiven 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten**. In den Folgejahren sind weitere Vertreter dieser neuen Substanzklasse eingeführt worden, die unter dem Klassennamen Triptane zusammengefasst werden (Tabelle 3a). Es sind dies

- Sumatriptan,
- Zolmitriptan,
- Naratriptan,
- Rizatriptan,
- Almotriptan,
- Eletriptan und
- Frovatriptan.

Wie bei den Ergotalkaloiden wird auch bei den Triptanen als ► **Hauptwirkmechanismus** eine Blockierung der neurogenen Entzündung im Bereich der Meningen angenommen, die für den Migräneschmerz verantwortlich sein soll (s. o.).

Wie schon erwähnt, wird über eine Erregung präsynaptischer 5-HT_{1D}-Rezeptoren die Freisetzung von Neuropeptiden aus terminalen, trigeminalen Axonen gehemmt (insbesondere von calcitonin gene-related peptide, Substanz P und Neurokinin A). Diese Neuropeptide halten den Entzündungsprozess aufrecht, der letztlich zu einer Sensibilisierung von meningealen Nozizeptoren führt. Die Hemmung der Freisetzung führt somit zum Abklingen der Entzündung.

Tabelle 3a

Übersicht Triptane in der Migränetherapie für die klinische Praxis (Dosierungsangaben für Erwachsene)

Medikament	Einstufung	Startdosis	Kontraindikationen	Nebenwirkungen (u. a.)
Almotriptan	I. Wahl, rezeptpflichtig	Oral 12,5 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Unzureichend behandelte Hypertonie, koronare, zerebrale oder periphere • Gefäßerkrankungen, 	<ul style="list-style-type: none"> • Kribbelmissempfindungen, • Wärmegefühl,
Eletriptan	I. Wahl, rezeptpflichtig	Oral 20 –40 mg	<ul style="list-style-type: none"> • schwere Leberinsuffizienz, • schwere Niereninsuffizienz, • gleichzeitige Einnahme unter- 	<ul style="list-style-type: none"> • Druck- oder Engegefühl besonders im Hals- und Brustbereich, • Gefühl von Schwäche oder Schwere in Extremitäten,
Frovatriptan	I. Wahl, rezeptpflichtig	Oral 2,5 mg		
Naratriptan	I. Wahl, rezeptpflichtig	Oral 2,5 mg	<ul style="list-style-type: none"> • schiedlicher Triptane, • gleichzeitige Einnahme von Ergotalkaloiden (einschließlich Methysergid), 	<ul style="list-style-type: none"> • Müdigkeit, • Herzklopfen, • Tachykardie,
Rizatriptan	I. Wahl, rezeptpflichtig	Oral 2,5 mg, Tablette oder Schmelztablette	<ul style="list-style-type: none"> • gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern (Sumatriptan, Rizatriptan), 	<ul style="list-style-type: none"> • selten Übelkeit oder Erbrechen, • selten passagerer Blutdruckanstieg, • selten: Raynaud-Syndrom
Sumatriptan	I. Wahl, rezeptpflichtig	Oral 50 –100 mg, nasal 20 mg, rektal 25 mg, subkutan 6 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft und Stillzeit. 	
Zolmitriptan	I. Wahl, rezeptpflichtig	Oral 2,5 mg, Tablette oder Schmelztablette	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendungsbeschränkungen: • Alter unter 18 Jahren, • Alter über 65 Jahre, • Basilarismigräne, • familiäre hemiplegische Migräne, • Sulfonamidüberempfindlichkeit 	

Die Affinität zu 5-HT₂-Rezeptoren ist nur gering, α -Adrenorezeptoren werden nicht stimuliert.

► **Anwendungsbeschränkungen**

Sehr gute und schnelle Wirksamkeit sowie gute Verträglichkeit der Triptane in der Migräneattackenbehandlung.

Vasokonstriktion meningealer Gefäße

Darüber hinaus führen die Triptane über eine Erregung von 5-HT_{1B}-Rezeptoren zu einer direkten Vasokonstriktion meningealer Gefäße. Möglicherweise ist auch dieser Mechanismus für die Wirkung bei Migräne von Wichtigkeit. Da die Affinität zu 5-HT₂-Rezeptoren nur gering ist und α -Adrenorezeptoren nicht stimuliert werden, ist im Gegensatz zu den Ergotalkaloiden dieser vasokonstriktorische Effekt außerhalb des zerebralen Gefäßsystems nur wenig ausgeprägt. Trotzdem liegt darin der Grund für die ► **Anwendungsbeschränkung** beim Einsatz von Triptanen. Es sind dies das Vorliegen eines unbehandelten Hypertonus und von koronaren, zerebralen oder peripheren Durchblutungsstörungen.

Alle Triptane haben die modernen Zulassungsverfahren durchlaufen. Wirkung und Verträglichkeit sind in kontrollierten Studien auch bei Langzeiteinnahme umfangreich untersucht. Die Studien belegen einstimmig die sehr gute und schnelle Wirksamkeit sowie die gute Verträglichkeit der Triptane in der Migräneattackenbehandlung.

Die Wirk- und Verträglichkeitsprofile der einzelnen Triptane und auch der verschiedenen Applikationsformen sind verschieden; somit wird eine Differenzialtherapie der Migräneattacke mit Triptanen möglich. Dabei werden Schweregrad und Dauer der Migräneattacke ebenso berücksichtigt, wie die individuellen Bedürfnisse des Patienten hinsichtlich Verträglichkeit und Wirkgeschwindigkeit. Tabelle 3b gibt einen vergleichenden Überblick über wesentliche Auswahlkriterien von Triptanen in der klinischen Praxis. Die folgenden Punkte gelten für die Triptane im Allgemeinen.

Tabelle 3b

Für die Triptane als Substanzklasse liegen für den klinischen Einsatz in der Migränebehandlung umfangreiche Erfahrungen vor. Dabei haben sich die Wirk- und Verträglichkeitsprofile der einzelnen Triptane und auch der verschiedenen Applikationsformen herausgebildet, so dass heute eine Differentialtherapie der Migräneattacke mit Triptanen möglich ist. Die Tabelle gibt einen vergleichenden Überblick über wesentliche Auswahlkriterien von Triptanen in der klinischen Praxis

Wirkstoff	Darreichungsform	Name	Auswahl bei
Sumatriptan 6 mg s.c.	Fertigspritze	Imigran	Erbrechen, schnelle Wirkung erwünscht
Sumatriptan nasal 20 mg	Nasenspray		Erbrechen, schnelle Wirkung erwünscht
Sumatriptan nasal 10 mg	Nasenspray		Erbrechen, Verträglichkeit erwünscht
Sumatriptan Supp 25 mg	Zäpfchen		Erbrechen, Verträglichkeit erwünscht
Sumatriptan 100 mg	Tablette		sehr schwere Anfälle
Sumatriptan 50 mg	Tablette		schwere Anfälle
Zolmitriptan 2,5 mg	Tablette	Ascotop	schwere Anfälle
Zolmitriptan 2,5 mg	Schmelztablette		schwere Anfälle
Zolmitriptan 5 mg	Tablette		sehr schwere Anfälle, schnelle Wirkung erwünscht
Naramig 2,5 mg	Tablette	Naramig	lange Anfälle, Verträglichkeit erwünscht
Rizatriptan 5 mg	Tablette	Maxalt	schwere Anfälle, Prophylaxe mit Propanolol
Rizatriptan 10 mg	Tablette		sehr schwere Anfälle, schnelle Wirkung erwünscht
Rizatriptan 10 mg	Schmelztablette		sehr schwere Anfälle, schnelle Wirkung erwünscht
Almotriptan 12,5 mg	Tablette	Almogran	schwere Anfälle, lange Anfälle, Verträglichkeit erwünscht
Eletriptan 40 mg lange Anfälle	Tablette	Relpax	sehr schwere Anfälle, schnelle Wirkung erwünscht,
Eletriptan 20 mg	Tablette		schnelle Wirkung erwünscht, lange Anfälle
Frovatriptan 2,5 mg	Tablette	Frova	lange Anfälle, Verträglichkeit erwünscht

Triptane auch noch bei fortgeschrittener Attacke effektiv.

Kombination mit einem Analgetikum und Prokinetikum kann sinnvoll sein.

Einsatzmöglichkeit auch bei fortgeschrittenem Anfall

Triptane müssen, anders als Ergotalkaloide und Analgetika, nicht sofort zu Beginn des Anfalles eingesetzt werden, da sie auch bei schon fortgeschrittener Attacke effektiv sein können.

Dies ist besonders wichtig bei Patienten, die neben der Migräne noch unter weiteren Kopfschmerzformen leiden, z. B. einem Kopfschmerz vom Spannungstyp. Hier kann die Einnahme hinausgezögert werden, bis eindeutig eine Migräneattacke vorliegt. Somit wird eine unnötige und evtl. ineffektive Medikamenteneinnahme vermieden. Eine frühe Einnahme erhöht jedoch die Wirksamkeit (s.u.).

Dosierung bei Übelkeit und Erbrechen

Triptane reduzieren effektiv nicht nur Migränekopfschmerzen, sondern auch Übelkeit und Erbrechen. Hierfür ist jedoch erforderlich, dass sie in ausreichender Konzentration an den Wirkort gelangen. Bei ausgeprägter Übelkeit kann daher die Kombination mit einem Analgetikum und Prokinetikum sinnvoll sein, wenn eine orale Darreichungsform des Triptans eingesetzt werden soll.

Bei Vorliegen von Übelkeit oder frühem Erbrechen sollten jedoch alternative Applikationsformen in Erwägung gezogen werden. Sumatriptan liegt nicht nur als Tablette, sondern auch als Suppositorium, Nasenspray und zur subcutanen Applikation mittels Autoinjektor oder Fertigspritze vor. Rizatriptan und Zolmitriptan können als Schmelztablette eingenommen werden.

Verhalten bei Ausbleiben der Wirkung

Ist die erste, ausreichende Dosis eines Triptans innerhalb 4 h nicht wirksam, sollte keine Einnahmewiederholung erfolgen, da diese mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls

► Ausreichende Dosis

Einnahme an maximal 10 Tagen im Monat.

Erneute Einnahme ist mit großer Wahrscheinlichkeit wieder effektiv.

► Kombination mit Naproxen oder Rofecoxib

- **Anwendungsbeschränkung**
- **Basilarismigräne**
- **Familiäre hemiplegische Migräne**
- **Migräne mit typischer oder prolongierter Aura**
- **Schwangerschaft oder Stillzeit**

nicht effektiv ist. Die ► **ausreichende Dosis** ist in der Regel die jeweils für die Applikationsform größte erhaltliche Dosierungseinheit. Die wäre z. B. bei Sumatriptan 100 mg p.o. bzw. 20 mg nasal oder Rizatriptan 10 mg p.o.

Plasmahalbwertszeit

Triptane werden im Körper in der Regel schnell abgebaut. Die Plasmahalbwertszeiten liegen zwischen 2 und 6 h. Dadurch ist die Gefahr einer Überdosierung und Ansammlung der Substanzen im Körper ist gering.

Induktion von Dauerkopfschmerz

Auch Triptane können bei zu häufigem Gebrauch Dauerkopfschmerzen induzieren. Die Symptomatik der triptaninduzierten Dauerkopfschmerzen ist jedoch deutlich milder und die erforderliche Medikamentenpause für die Betroffenen einfacher [15]. Mit einer Einnahme von Triptanen an maximal 10 Tagen im Monat kann der Entstehung medikamenteninduzierter Kopfschmerzen vorgebeugt werden.

Wiederkehrkopfschmerz

Die relativ kurze Wirkdauer der Triptane führt bei langen Migräneattacken u. U. zu einem erneuten Auftreten der Kopfschmerzen. Man spricht dann von einem sog. "Wiederkehrkopfschmerz". Eine erneute Einnahme des Triptans ist in dieser Situation mit großer Wahrscheinlichkeit wieder effektiv, häufig reicht jedoch auch bei rechtzeitiger Einnahme der Einsatz von Antiemetika und Analgetika. Erfahrungsgemäß kann eine primäre Kombination aus einem Triptan mit einem langwirksamen nichtsteroidalen Antiphlogistikum wie ► **Naproxen oder Rofecoxib** das Auftreten von Wiederkehrkopfschmerzen herauszögern oder im Idealfall auch verhindern [21].

Typische Nebenwirkungen

Die für die Triptanklasse typischen Nebenwirkungen sind Kribbel- und Wärmemissempfindungen sowie ein Schwere-, Druck- oder Engegefühl besonders im Hals- und Brustbereich. Beschrieben werden auch ein Gefühl von Schwäche, Müdigkeit oder Abgeschlagenheit [27, 44].

Anwendungsbeschränkungen

Ausreichende Erfahrungen für den Einsatz von Triptanen liegen bisher nur für die Altersgruppe vom 18.–65. Lebensjahr vor. In den anderen Altersgruppen sind wissenschaftliche Studien bisher nicht in ausreichender Zahl durchgeführt worden. Ein Alter unter 18 bzw. über 65 Jahren gilt damit als ► **Anwendungsbeschränkung**.

Weitere Anwendungsbeschränkungen sind das Vorliegen einer ► **Basilarismigräne** oder einer ► **familiären hemiplegischen Migräne**. Bei einer ► **Migräne mit typischer oder prolongierter Aura** sollte vor Einnahme das Ende der Aura abgewartet werden. Die Einnahme in der ► **Schwangerschaft oder Stillzeit** sollte im Hinblick auf die noch unzureichende Datenlage vermieden werden.

Kontraindikationen

Kontraindikationen sind das Vorliegen

- einer unzureichend behandelten Hypertonie,
- von koronaren, zerebralen oder peripheren Gefäßerkrankungen sowie
- einer schweren Leber- oder Niereninsuffizienz.

Unterschiedliche Triptane bzw. Ergotalkaloide (einschließlich Methysergid) sollten nicht gleichzeitig eingenommen werden. Bei gleichzeitiger Einnahme von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern besteht das theoretische Risiko der Entstehung

Tabelle 4
Triptane im Vergleich

Substanz	Bioverfügbarkeit	Tmax	T1/2	Wiederkehrkopfschmerzrate	Therapeutischer Gewinn gegenüber Placebo
Sumatriptan 6 mg s.c.	96%	10 min	2 h	45%	51%
Eletriptan 80 mg oral	50%	2,8 h	5 h	24%	42%
Rizatriptan 10 mg oral	45%	Tablette 1 h Schmelztbl. 2 h	2 h	40%	37%
Sumatriptan 100 mg oral	14%	1,5 h	2 h	32%	32%
Zolmitriptan 2,5 mg oral	40%	2,5 h	2,5 h	32%	32%
Almotriptan 12,5 g oral	70%	2,5 h	3,5 h	23%	26%
Naratriptan 2,5 mg oral	Männer 63% Frauen 74%	3,5 h	6 h	20%	22%

Tmax: Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration

T1/2: Eliminationshalbwertszeit im Plasma

Wiederkehrkopfschmerzrate: Prozentsatz der Patienten mit Kopfschmerzwiederkehr innerhalb von 24 Stunden nach primär effektiver Behandlung

Therapeutischer Gewinn nach 2 Stunden: Prozentsatz der Patienten mit Schmerzlinderung unter Verum minus Prozentsatz der Patienten mit Schmerzlinderung unter Placebo

Quellen: [19, 36].

► Serotoninsyndrom

eines ► **Serotoninsyndroms**. Sumatriptan und Rizatriptan sollten frühestens 14 Tage nach Absetzen einer MAO-Hemmer-Therapie zum Einsatz kommen.

Einen Vergleich der Wirksamkeit, der Schnelligkeit des Wirkeintritts und der Wiederkehrkopfschmerzrate der einzelnen Triptane gibt die Tabelle 4 wieder. Außerdem unterscheiden sich die einzelnen Triptane und die verschiedenen Applikationsformen in mehreren Aspekten.

Sumatriptan

Sumatriptan (Imigran®) wurde 1993 als erstes Triptan zugelassen. Es ist das am häufigsten eingesetzte Triptan. Ein Vorteil des Sumatriptans liegt in der ► **Vielfalt der verfügbaren Applikationsformen**. Neben Tabletten mit 50 und 100 mg Inhaltsstoff liegen auch vor

- Nasensprays mit 10 und 20 mg,
- ein Suppositorium mit 25 mg sowie
- eine Fertigspritze und
- ein Autoinjektor für die subkutane Applikation von 6 mg.

Ist die Einnahme eines oralen Triptans aufgrund von schwerer Übelkeit oder Erbrechen nicht möglich, ist Sumatriptan s.c. Therapie der I. Wahl. Die subkutanen Applikationsformen gelten als die schnellsten und stärksten Migräneakuttherapeutika überhaupt. So war Sumatriptan 6 mg s.c. im direkten Vergleich auch Lysinacetylsalicylat i.v. eindeutig überlegen.

► Vielfalt der verfügbaren Applikationsformen

► Autoinjektor

Klinische Wirksamkeit bereits innerhalb von 15 min.

► Startdosierungen

Sumatriptan s.c. auch in der Attackentherapie des Clusterkopfschmerzes.

Die Tageshöchstdosis liegt bei 10 mg.

Auch die Schmelztablette wird wie bei allen oralen Triptanen im Magen-Darm-Trakt und nicht sublingual resorbiert.

► Geringere Nebenwirkungs- und Wiederkehrkopfschmerzrate

Durch den ► **Autoinjektor**, den Glaxopen, ist ein Patient selbständig in der Lage, die s.c.-Applikation von Sumatriptan zu jeder Zeit und an jedem Ort durchzuführen. Häufig kann damit bereits innerhalb von 15 min eine klinische Wirksamkeit erreicht werden.

Die ► **Startdosierungen** von Sumatriptan liegen

- p.o. bei 50 oder 100 mg,
- nasal 20 mg,
- rektal 25 mg und
- subkutan bei 6 mg.

Die Einnahme jeder Applikationsform kann bei Auftreten von Wiederkehrkopfschmerzen jeweils noch einmal innerhalb von 24 h wiederholt werden.

Unter den triptantypischen Nebenwirkungen sind Kribbelmissempfindungen und ein Druck- oder Engegefühl im Hals- und Brustbereich insbesondere bei der subkutanen Anwendung häufig und zum Teil auch ausgeprägt. Zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit sind dagegen eher seltener.

Bei den übrigen Applikationsformen ist die Verträglichkeit erheblich besser. Patienten sollten unbedingt vor Einnahme über die möglichen Nebenwirkungen und ihre Ungefährlichkeit aufgeklärt werden. Falls dann Nebenwirkungen auftreten, werden sie von der überwiegenden Mehrheit der Patienten bei gleichzeitig guter Wirksamkeit toleriert.

Bei der Erstanwendung von Sumatriptan s.c. wird die Anwesenheit eines Arztes empfohlen. Sumatriptan s.c. wird nicht nur bei Migräne, sondern auch in der Attackentherapie des Clusterkopfschmerzes erfolgreich eingesetzt.

Für Sumatriptan liegen mittlerweile auch Studien für den Einsatz bei Jugendlichen zwischen dem 12. und 18. Lebensjahr vor. Sie ergaben auch in dieser Altersgruppe eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit. Bei Kindern unter der Altersgrenze von 12 Jahren sollte Sumatriptan allerdings nicht verabreicht werden [3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 30, 31, 34, 35, 39, 40, 42, 44, 45, 47].

Zolmitriptan

Zolmitriptan (AscoTop®) ist seit 1997 als Tablette und seit 2000 als Schmelztablette jeweils zu 2,5 mg erhältlich. Im Jahre 2001 wurde auch eine Tablette zu 5 mg eingeführt. Der Preis für letztere ist identisch mit dem Preis einer Tablette zu 2,5 mg. Die Startdosis liegt bei 2,5 mg. Bei fehlender Wirksamkeit wird in der nächsten Attacke ein Therapieversuch mit 5 mg empfohlen. Die Tageshöchstdosis liegt bei 10 mg. Ein Nasenspray steht vor der Zulassung.

Zolmitriptan ist in seiner Wirkung mit Sumatriptan p.o. vergleichbar, unterscheidet sich jedoch etwas im Nebenwirkungsprofil. Druck- oder Engegefühl im Hals- und Brustbereich sind weniger häufig und wenn vorhanden milder ausgeprägt.

Die Schmelztablette bietet den Vorteil der Einnahme ohne Wasser, z. B. unterwegs auf Reisen. Die Resorption erfolgt jedoch wie bei allen oralen Triptanen im Magen-Darm-Trakt und nicht sublingual. Daher sollte nach Möglichkeit die Einnahme ebenfalls mit Wasser erfolgen. Bei Vorliegen von ausgeprägter Übelkeit oder Erbrechen empfiehlt sich eine antiemetische Behandlung vor der oralen Einnahme von Zolmitriptan [10, 17, 29].

Naratriptan

Zeitgleich mit Zolmitriptan wurde 1997 Naratriptan (Naramig®) als Tablette zu 2,5 mg in die Migränetherapie eingeführt. Die Entwicklung des Naratriptans zielte darauf ab, einen Wirkstoff mit ► **geringerer Nebenwirkungs- und Wiederkehrkopfschmerzrate** als Sumatriptan zur Verfügung zu stellen. Beide Ziele konnten realisiert werden.

Die Häufigkeit von Wiederkehrkopfschmerzen ist mit ca. 20% von allen zugelassenen Triptanen am niedrigsten und die Nebenwirkungsrate von Naratriptan entsprach in den kontrollierten Studien durchgängig der Nebenwirkungsrate von Placebo.

► **Langsamerer Wirkeintritt und geringere absolute Wirksamkeit**

Bei gleichzeitiger Einnahme von Propanolol Dosisreduktion auf 5 mg.

Nebenwirkungsrate auf Placeboniveau bei guter Wirksamkeit.

Höchste Wirksamkeit und geringe Wiederkehrkopfschmerzrate
= complete response

Dafür weist Naratriptan im Vergleich mit den anderen Triptanen bei der empfohlenen Startdosis von 2,5 mg einen ► **langsameren Wirkeintritt und eine geringere absolute Wirksamkeit** auf. Eine Dosiserhöhung auf 5 mg führt jedoch erfahrungsgemäß zu einer deutlichen Wirksamkeitssteigerung, ohne dass das günstige Nebenwirkungsprofil beeinträchtigt wird.

Naratriptan wird bevorzugt bei Migränepatienten eingesetzt, die besonders empfindlich für Nebenwirkungen sind oder bei denen aufgrund langer Migräneattacken Wiederkehrkopfschmerzen die Regel sind.

Aufgrund der guten Verträglichkeit kann Naratriptan insbesondere auch Patienten empfohlen werden, die erstmalig mit einem Triptan behandelt werden. Bei Vorliegen von ausgeprägter Übelkeit oder Erbrechen empfiehlt sich eine antiemetische Behandlung vor der oralen Einnahme von Naratriptan [4, 11, 18].

Rizatriptan

Rizatriptan (Maxalt®, Maxalt® lingua) ist seit 1998 als Tablette und Schmelztablette jeweils zu 5 und 10 mg erhältlich. Die Startdosis liegt in der Regel bei 10 mg. Bei gleichzeitiger Einnahme von Propanolol wird aufgrund von Wechselwirkungen in der Elimination eine Dosisreduktion auf 5 mg erforderlich. Mit dieser Dosis werden dann die gleichen Plasmaspiegel wie sonst bei 10 mg ohne Propanolol erreicht. Die Tageshöchstdosis liegt bei 20 mg.

Rizatriptan ist in seiner Wirksamkeit mit Sumatriptan p.o. vergleichbar, weist jedoch einen rascheren Wirkeintritt auf. Druck- oder Engegefühl im Hals- und Brustbereich sind seltener und, wenn vorhanden, milder ausgeprägt als bei Sumatriptan. Dagegen ist Müdigkeit eine häufiger beobachtete Nebenwirkung.

Die Schmelztablette bietet wie beim Zolmitriptan den Vorteil der Einnahme ohne Wasser. Die Resorption erfolgt gastrointestinal, nicht sublingual.

Die Wirkung und Wirkgeschwindigkeit der Schmelztablette ist damit der Tablette nicht überlegen. Bei Vorliegen von ausgeprägter Übelkeit oder Erbrechen empfiehlt sich eine antiemetische Behandlung vor der oralen Einnahme von Rizatriptan [1, 4, 13, 16, 29, 39, 45].

Almotriptan

Seit 2001 ist Almotriptan (Almogran®) in Deutschland als Tablette zu 12,5 mg erhältlich. Die Tageshöchstdosis liegt bei 25 mg. Die bisherige Studienlage weist Almotriptan als eine Substanz mit besonderen Eigenschaften aus. Bei der empfohlenen Startdosis liegt die Nebenwirkungsrate, ähnlich wie die des Naratriptans, auf Placeboniveau und damit deutlich unter der des oralen Sumatriptans. Insbesondere die häufig bei Triptanen beklagten Brustsymptome werden kaum angegeben.

Gleichzeitig ist Almotriptan aber nicht langsamer und schwächer wirksam als Sumatriptan p.o. Almotriptan vereint damit mehrere positive Eigenschaften, die in dieser Konstellation bisher nicht zur Verfügung standen. Auch Almotriptan kann insbesondere Patienten empfohlen werden, die erstmalig mit einem Triptan behandelt werden. Bei Vorliegen von ausgeprägter Übelkeit oder Erbrechen empfiehlt sich eine antiemetische Behandlung vor der oralen Einnahme von Almotriptan [6, 7, 28].

Eletriptan

Eletriptan (Relpax®) wurde im Januar 2002 als Tablette zu 20 und 40 mg in Deutschland eingeführt. Die Startdosis liegt bei 20 bis 40, die Tageshöchstdosis bei 160 mg. Eletriptan 80 mg ist in den bisherigen Studien Sumatriptan oral in der Wirksamkeit überlegen und weist eine niedrige Wiederkehrkopfschmerzrate auf. Metaanalysen zeigen für Eletriptan besonders hohe Prozentwerte beim therapeutischen Gewinn, aber auch – dank sehr niedriger Recurrence-Raten – eine Überlegenheit der 40-mg- und 80-mg-Dosierung über orales Sumatriptan hinsichtlich der anhaltenden Wirkung über 24 Stunden. Als Besonderheit von Eletriptan ist daher die Verbindung aus einer raschen und starken Wirkung gegen den Migränekopfschmerz und die typischen Begleitsymptome einerseits und einer niedrigen Rate an Wiederkehrkopfschmerz andererseits hervorzuheben. Beides übersetzt sich in einen hohen

Prozentsatz anhaltender Besserung (complete response). Eine weitere Besonderheit von Eletriptan stellt die lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung dar. Die Inzidenz von Nebenwirkungen war unter 20 mg Eletriptan vergleichbar mit Plazebo. Mit steigender Eletriptan-Dosis stieg die Häufigkeit, nicht aber der Schweregrad von Nebenwirkungen.

Frovatriptan

Frovatriptan (Frova®) soll im Verlauf des Jahres 2002 als Filmtablette zu 2,5 mg eingeführt werden. Die empfohlene Einzeldosis liegt bei 2,5 mg Frovatriptan. Falls die Migräne nach einer initialen Besserung in Form von Wiederkehrkopfschmerzen erneut auftritt, kann eine zweite Dosis eingenommen werden, vorausgesetzt, es sind mindestens 2 Stunden nach Einnahme der ersten Dosis vergangen. Die Gesamttagesdosis sollte 5 mg Frovatriptan pro Tag nicht überschreiten. Frovatriptan unterscheidet sich von den anderen Triptanen durch eine Bindung an weiteren Serotoninrezeptoren. Die Substanz bindet einerseits stark wie die anderen Triptane an 5HT_{1B/D}-Rezeptoren, im Gegensatz zu Sumatriptan bindet Frovatriptan aber auch an 5HT₇-Rezeptoren. Diese Rezeptor befinden sich insbesondere an den Blutgefäßen des Herzens. Ihre Aktivierung bedingt eine Gefäßerweiterung, d.h. die Durchblutung wird nicht reduziert. So fanden sich in einer Studie selbst mit einer extremen 40-fachen Überdosierung mit 100 mg Frovatriptan keine bedeutsamen Nebenwirkungen im Bereich des Herz-Kreislauf-Systems bei Gesunden. Solche Nebenwirkungen im Herz- und Kreislaufsystem könnten daher theoretisch auch bei Migränepatienten weniger wahrscheinlich auftreten, allerdings liegen dazu noch keine Langzeiterfahrungen vor. Frovatriptan wird langsam im Magen-Darm-Trakt aufgenommen. Nach 2 Stunden zeigen 38% bzw. 37% der Patienten, die 2,5 und 5 mg Frovatriptan erhalten hatten, eine bedeutsame Besserung der Migränekopfschmerzen. Nach 4 Stunden beträgt die Besserungsquote 68% und 67%. Frovatriptan hat eine lang anhaltende Wirkung, das Medikament eignet sich daher insbesondere für lang anhaltende Attacken über zwei bis drei Tage. Die Wahrscheinlichkeit für Wiederauftreten der Kopfschmerzen nach initialer Wirksamkeit ist gering.

Eine Übersicht über verschiedene Vergleichsparameter der Triptane geben Abb. 2 a–e.

Notfallbehandlung der Migräne durch den Arzt

Die Notfallbehandlung einer Migräneattacke durch einen Arzt wird in der Regel erst dann erforderlich, wenn die dem Patienten zur Verfügung stehenden Behandlungsstrategien nicht ausreichend waren. Sind in dieser Situation die in der Attacke bereits erfolglos eingenommenen Substanzen nicht sicher bekannt, sollte auf den Einsatz von selektiven Serotoninrezeptoragonisten und Ergotaminen grundsätzlich verzichtet werden, um mögliche gefährliche Wechselwirkungen zu vermeiden. Darüber hinaus ist in der Notfallsituation das Vorliegen von Kontraindikationen gegen den Einsatz von selektiven Serotoninrezeptoragonisten und Ergotaminen selten sicher auszuschließen.

Bewährt hat sich in der Praxis die intravenöse Applikation einer Kombination aus 10 mg Metoclopramid und 1800 mg Lysinacetylsalicylat, entsprechend 1000 mg Acetylsalicylsäure. In einer direkten Vergleichsstudie war die intravenöse Gabe von 1800 mg Lysinacetylsalicylat schneller wirksam und besser verträglich als 0,5 mg Ergotamin s.c.

In einer weiteren kontrollierten Studie war 1800 mg Lysinacetylsalicylat i.v. zwar etwas geringer wirksam als Sumatriptan 6 mg s.c., jedoch war auch hier die Verträglichkeit des Lysinacetylsalicylats besser [8].

Inwieweit die Kombination aus Lysinacetylsalicylat und Metoclopramid dem Lysinacetylsalicylat allein überlegen ist, wurde bisher nicht untersucht. Die praktische Erfahrung legt dies jedoch nahe. Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen entsprechen den Empfehlungen bei der oralen Anwendung der Substanzen. Metoclopramid und Lysinacetylsalicylat können in einer Spritze gemeinsam aufgezo-gen werden. Die i.v. Injektion erfolgt langsam innerhalb von 3–5 min. Die Stabilität des

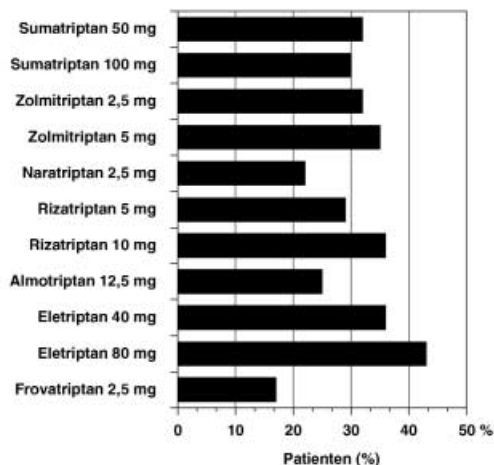
Frovatriptan eignet sich besonders für lang anhaltende Attacken

Bei unklarer Medikamentenanamnese: Keine selektiven Serotoninrezeptoragonisten oder Ergotamine.

Im Notfall: Intravenöse Applikation von 10 mg Metoclopramid mit 1800 mg Lysinacetylsalicylat.

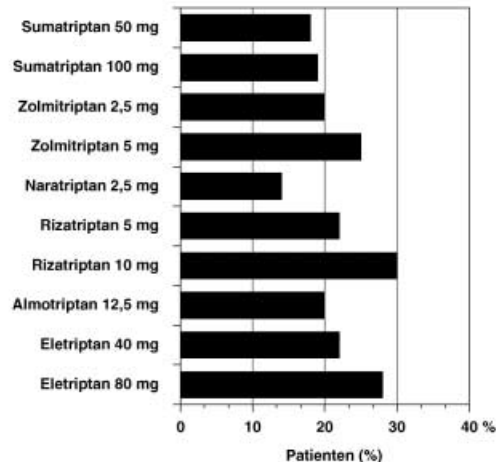
i.v. Injektion langsam über 3–5 min.

**Triptane in der Übersicht: Kopfschmerzreduktion nach 2 Stunden
Therapeutischer Gewinn gegenüber Placebo**



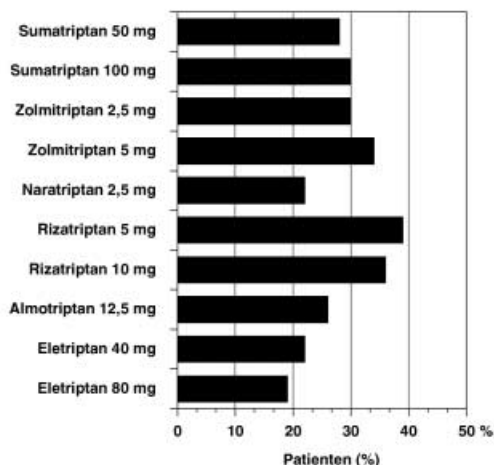
a

**Triptane in der Übersicht: Kopfschmerzfreiheit nach 2 Stunden
Therapeutischer Gewinn gegenüber Placebo**



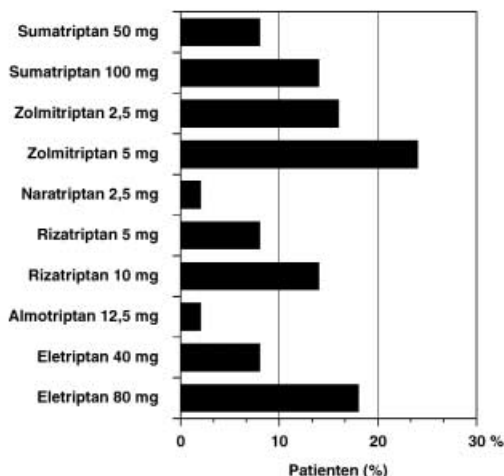
b

Triptane in der Übersicht: Wiederkehrkopfschmerzrate nach 2 Stunden



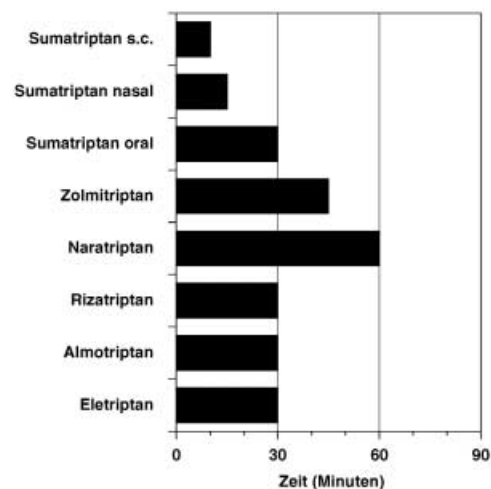
c

**Triptane in der Übersicht: Nebenwirkungsrate
Nettodifferenz gegenüber Placebo**



d

Triptane in der Übersicht: Latenz bis Wirkeintritt



e

Abb. 2 ▲ **a** Triptane in der Übersicht: Durchschnittlicher Prozentsatz der Patienten nach Abzug der Placeborate, die 2 Std. nach Einnahme eines Triptans nur noch unter leichten oder gar keinen Kopfschmerzen litten (therapeutischer Gewinn gegenüber Placebo).

b Triptane in der Übersicht: Durchschnittlicher Prozentsatz der Patienten nach Abzug der Placeborate, die 2 Stunden nach Einnahme eines Triptans kopfschmerzfrei waren (therapeutischer Gewinn gegenüber Placebo).

c Triptane in der Übersicht: Durchschnittlicher Prozentsatz der Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach zunächst erfolgreicher Einnahme eines Triptans eine Kopfschmerz-wiederkehr berichteten.

d Triptane in der Übersicht: Durchschnittlicher Prozentsatz der Patienten nach Abzug der Placeborate, die über Nebenwirkungen klagten (therapeutischer Gewinn gegenüber Placebo). a-d Metaanalyse Ferrari et al. 2001.

e Triptane in der Übersicht: Durchschnittliche Latenz in Minuten bis zum Wirkeintritt.

Eine Migräneattacke über 72 h entspricht definitionsgemäß einem Status migränosus.

► **Status migränosus**

► **Kortikosteroide**

► **Benzodiazepine**

► **Migräneanamnese**

gelösten Lysinacetylsalicylats ist gering, so dass die Zubereitung erst unmittelbar vor der Injektion erfolgen sollte.

Behandlung des Status migränosus

Besteht die Kopfschmerzphase im Rahmen einer Migräneattacke länger als 72 h, liegt definitionsgemäß ein ► **Status migränosus** vor. Häufig liegt dieser Migränekomplikation ein Medikamenteninduziertes Geschehen zugrunde. Aber auch Migräneattacken zum Zeitpunkt der Menstruation können spontan über 3 Tage hinaus andauern.

Die Behandlung entspricht mit der intravenösen Applikation einer Kombination aus 10 mg Metoclopramid und 1800 mg Lysinacetylsalicylat zunächst der Notfallbehandlung der Migräne durch den Arzt [8, 24].

Durch kontrollierte Studien nicht belegt, aber häufig durchgeführt, ist die zusätzliche Gabe von ► **Kortikosteroiden**, z. B. Prednisolon 250 mg i.v. aufgrund ihrer antientzündlichen und antiödematösen Wirkung, oder die Gabe von ► **Benzodiazepinen**, z. B. Diazepam 10 mg p.o. zur Sedierung.

Nach der Remission des Status migränosus ist eine besonders grundlegende Analyse der ► **Migräneanamnese** und der bisherigen Behandlung erforderlich. Die Einleitung einer medikamentösen Migräneprophylaxe ist häufig indiziert, nicht selten jedoch auch ein Medikamentenentzug. Eine eingehende Beratung und auch die Ausschöpfung nichtmedikamentöser Therapieverfahren besitzen darüber hinaus zentralen Stellenwert.

Oft bestehen Unsicherheiten, ob beginnende Kopfschmerzen sich zu einer Migräneattacke entwickeln und zu welchem Zeitpunkt Triptane eingenommen werden sollten. Mit nachfolgender **Triptanschwelle** können Sie den Zeitpunkt ermitteln, an dem der Einsatz dieser Medikamente in einer Migräneattacke sinnvoll ist. Beschreiben Sie in der Tabelle Ihre momentanen Kopfschmerzen. Erreichen Sie einen **Punktwert von mindestens 5**, ist der **Einnahmezeitpunkt für die Einnahme Ihres Triptanes erreicht** und Sie sollten das Ihnen empfohlenen Triptan anwenden:

Symptom	Ausprägung	Punkte	Ihr Punktwert
Schmerzstärke	stark	2	
	mittelstark	1	
	leicht	0	
Schmerzzort	Einseitig / umschrieben	2	
	Beidseitig /diffus	0	
Schmerzcharakter	pochend, pulsierend	2	
	dumpf-drückend	0	
Schmerzverstärkung bei Bücken und körperlichen Aktivitäten	ja	1	
	nein	0	
Übelkeit / Erbrechen	ja	2	
	nein	0	
Licht- und Lärmüberempfindlichkeit	ja	1	
	nein	0	

Summe

Abb. 3 ▲ Die Triptan-Schwelle zur Bestimmung des optimalen Einnahmezeitpunktes des Triptans

Triptaneinnahme, wenn ein Punktwert von mindestens 5 erreicht ist.

Die Triptanschwelle

Patienten, die sowohl unter Migräne als auch unter Kopfschmerzen vom Spannungstyp leiden, beschreiben häufig das Problem, den richtigen Moment zum Einsatz eines Triptans zu verpassen. Eine zu frühe Einnahme, d. h. wenn die Kopfschmerzen noch Kopfschmerzen vom Spannungstyp entsprechen, wird ebenso wie eine zu späte Einnahme, wenn die Migräne bereits fortgeschritten ist, zu unbefriedigenden Behandlungsergebnissen führen.

Punktsystem als Richtwert

Die Triptanschwelle (Abb. 3) wurde als Score entwickelt, um Patienten zu helfen, den optimalen Einnahmezeitpunkt für Triptane zu finden. Sie basiert auf den diagnostischen Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) und berücksichtigt

- ▶ Kopfschmerzstärke,
- ▶ Kopfschmerzcharakter,
- ▶ Kopfschmerzlokalisierung sowie
- ▶ Begleitsymptome.

In insgesamt 6 Fragen wird die Kopfschmerzphänomenologie abgefragt und mit Punkten bewertet. Der Maximalpunktwert liegt bei 10 Punkten. Patienten wird empfohlen, ein Triptan erst dann in einer Kopfschmerzattacke einzunehmen, wenn sie einen Punktwert von mindestens 5 erreicht haben und damit sicher eine Migräne vorliegt.

Die Triptanschwelle kann Patienten helfen, zwischen Migräne und Kopfschmerzen vom Spannungstyp zu unterscheiden und den optimalen Moment zu wählen, ein Triptan einzusetzen. Dadurch lässt sich in einem hohen Prozentsatz der Patienten eine Schmerzlinderung erzielen. Die unnötige oder zu frühe Einnahme eines Triptans kann vermieden werden. Unnötigen Kosten und einem medikamenteninduzierten Kopfschmerz wird vorgebeugt.

Literatur

1. Allen C, Dayno J, Lines C, McCarroll K (2001) Rizatriptan wafer-sublingual vs. placebo at the onset of acute migraine. *Cephalalgia* 21(1):77
2. Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, Pilgrim AJ, Shevlin P (1994) Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology* 44(9):1587–1592
3. Bertin L, Brion N, Farkkila M, Gobel H, Wessely P (1999) A dose-defining study of sumatriptan suppositories in the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract* 53(8):593–598
4. Bomhof M, Paz J, Legg N, Allen C, Vandormael K, Patel K (1999) Comparison of rizatriptan 10 mg vs. naratriptan 2.5 mg in migraine. *Eur Neurol* 42(3):173–179
5. Boureau F, Kappos L, Schoenen J, Esperanca P, Ashford E (2000) A clinical comparison of sumatriptan nasal spray and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract* 54(5):281–286
6. Cabarocas X, Esbri R, Peris F, Ferrer P (2001) Long-term efficacy and safety of oral almotriptan: interim analysis of a 1-year open study. *Headache* 41(1):57–62
7. Colman SS, Brod MI, Krishnamurthy A, Rowland CR, Jirgens KJ, Gomez-Mancilla B (2001) Treatment satisfaction, functional status, and health-related quality of life of migraine patients treated with almotriptan or sumatriptan. *Clin Ther* 23(1):127–145
8. Diener HC (1999) Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. The ASASUMAMIG Study Group. *Cephalalgia* 19(6):581–588
9. Dowson A, Ball K, Haworth D (2000) Comparison of a fixed combination of domperidone and paracetamol (domperamol) with sumatriptan 50 mg in moderate to severe migraine: a randomised UK primary care study. *Curr Med Res Opin* 16(3):190–197
- 9a. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ (2001) Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 358: 1668–1675
10. Gallagher RM, Dennish G, Spierings EL, Chitra R (2000) A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine. *Headache* 40(2):119–128
11. Gnecci-Ruscione T, Bernard X, Pierre P, Anderson D, Legg N, Enahoro H, Winter PD, Crisp A, Melin JA, Camici PG (2000) Effect of naratriptan on myocardial blood flow and coronary vasodilator reserve in migraineurs. *Neurology* 55(1):95–99
12. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, Stovner LJ, Senard JM, Jackson NC, Poole PH (2000) Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. Eletriptan Steering Committee. *Neurology* 54(1):156–163
13. Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Lindner V (2001) Efficacy and tolerability of rizatriptan 10 mg in migraine: experience with 70 527 patient episodes. *Headache* 41(3):264–270

14. Göbel H, Heinze A, Stolze H, Heinze-Kuhn K, Lindner V (1999) Open-labeled long-term study of the efficacy, safety, and tolerability of subcutaneous sumatriptan in acute migraine treatment. *Cephalalgia* 19(7):676–683
15. Göbel H, Stolze H, Heinze A, Dworschak M (1996) Easy therapeutical management of sumatriptan-induced daily headache. *Neurology* 47:297–298
- 15a. Göbel H (2002) Migräne und Kopfschmerzen. Springer Verlag Heidelberg, 3. Auflage
16. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, Getson A, Norman B, Block GA, Lines C (1998) Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. Rizatriptan Protocol 046 Study Group. *Headache* 38(10):737–747
17. Gruffyd-Jones K, Kies B, Middleton A, Mulder LJ, Rosjo OO, Millson DS (2001) Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine: a randomized, double-blind, international study. *Eur J Neurol* 8(3):237–245
18. Havanka H, Dahlof C, Pop PH, Diener HC, Winter P, Whitehouse H, Hassani H (2000) Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. Naratriptan S2WB2004 Study Group. *Clin Ther* 22(8):970–980
19. Jhee SS, Shiovitz T, Crawford AW, Cutler NR (2001) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the triptan antimigraine agents: a comparative review. *Clin Pharmacokinet* 40(3):189–205
20. Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans FT, Stewart WF, Wilkes K, Furey SA, Subramanian T, Cooper SA (2000) Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia* 20(4):233–243
21. Krymchantowski AV (2000) Naproxen sodium decreases migraine recurrence when administered with sumatriptan. *Arq Neuropsiquiatr* 58(2B):428–430
22. Lane PL, McLellan BA, Baggoley CJ (1989) Comparative efficacy of chlorpromazine and meperidine with dimenhydrinate in migraine headache. *Ann Emerg Med* 18(4):360–365
23. Lange R, Schwarz JA, Hohn M (2000) Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (aspirin) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 20(7):663–667
24. Limmroth V, May A, Diener H (1999) Lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Eur Neurol* 41(2):88–93
25. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M (2000) Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med* 11–25(22):3486–3492
26. MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K (1993) Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 13(2):124–127
27. MaassenVanDenBrink A, Reekers M, Bax WA, Ferrari MD, Saxena PR (1998) Coronary side-effect potential of current and prospective anti-migraine drugs. *Circulation* 98(1):25–30
28. Pascual J, Falk RM, Piessens F, Prusinski A, Doccekal P, Robert M, Ferrer P, Luria X, Segarra R, Zayas JM (2000) Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 20(6):588–596
29. Pascual J, Vega P, Diener HC, Allen C, Vrijens F, Patel K (2000) Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. *Cephalalgia* 20(5):455–461
30. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, Prendergast S (1998) Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache* 38(3):184–190
31. Savani N, Pfaffenrath V, Rice L, Boswell D, Black L, Jones M (2001) Sumatriptan SUMB4007 Study Group. Efficacy, tolerability, and patient satisfaction with 50- and 100-mg sumatriptan tablets in those initially dissatisfied with the efficacy of 50-mg sumatriptan tablets. *Clin Ther* 23(2):260–271
32. Schwarzberg MN (1994) Application of metoclopramide specificity in migraine attacks therapy. *Headache* 34(7):439–441
33. Silberstein SD (1997) The pharmacology of ergotamine and dihydroergotamine. *Headache* 37 [suppl 1]:S15–S25
34. Spierings EL, Al-Shekhlee A, Reed R, Goadsby PJ, Ferrari MD, Stovner LJ, Senard JM, Jackson NC, Poole PH (2000) Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology* 55(5):735–742
35. Tfelt-Hansen P (1998) Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia* 18(8):532–538
36. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR (2000) Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 60(6):1259–1287
37. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G (1995) The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 346 (8980):923–926
38. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, Pascual J, Lainez M, Henry P, Diener H, Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ (2000) Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 123(Pt 1):9–18
39. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, Giacobozzo M, Paz J, Malbecq W, Block GA, Reines SA, Visser WH (1998) Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan 030 Study Group. *Headache* 38(10):748–755
40. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group (1991) A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 31(5):314–322
41. Tokola RA, Neuvonen PJ (1984) Effects of migraine attack and metoclopramide on the absorption of tolfenamic acid. *Br J Clin Pharmacol* 17(1):67–75
42. Touchon J, Bertin L, Pilgrim AJ, Ashford E, Bes A (1996) A comparison of subcutaneous sumatriptan and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine. *Neurology* 47(2):361–365
43. Treves TA, Streiffler M, Korczyn AD (1992) Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 32(6):280–182
44. Visser WH, Jaspers NM, de Vriend RH, Ferrari MD (1996) Chest symptoms after sumatriptan: a two-year clinical practice review in 735 consecutive migraine patients. *Cephalalgia* 16(8):554–559
45. Visser WH, Terwindt GM, Reines SA, Jiang K, Lines CR, Ferrari MD (1996) Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. Dutch/US Rizatriptan Study Group. *Arch Neurol* 53(11):1132–1137
46. Waelkens J (1982) Domperidone in the prevention of complete classical migraine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 284(6320):944
47. Winner P, Ricalde O, Le Force B, Saper J, Margul B (1996) A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 53(2):180–184