



Akuttherapie von Migräne und Clusterkopfschmerz

Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee, Essen

Zusammenfassung

Migräne und Clusterkopfschmerz sind primäre Kopfschmerzerkrankungen. Die Migräne betrifft Frauen häufiger als Männer und ist die meistverbreitete neurologische Erkrankung überhaupt. Clusterkopfschmerz betrifft dagegen mehr Männer als Frauen und gehört zu den selteneren Kopfschmerzerkrankungen. Migränepatienten weisen häufig vegetative Begleitsymptome wie Phono- oder Photophobie, Übelkeit und Erbrechen auf, bei Clusterkopfschmerz dagegen treten häufig trigeminoautonome Symptome wie Rhinorrhö, Larmation oder nasale Kongestion ipsilateral zum Kopfschmerz auf. Die beiden Krankheitsbilder gehen mit einem hohen Leidensdruck einher. Allerdings werden sowohl Migräne als auch Clusterkopfschmerz oft fehldiagnostiziert und daher nicht ausreichend behandelt.

Zur Kupierung akuter Kopfschmerzattacken kommen bei der Migräne je nach Schweregrad entweder einfache Analgetika (z. B. nicht steroidale Antirheumatika), koffeinhaltige Mischanalgetika oder Triptane in oraler, nasaler oder subkutaner Darreichung zum Einsatz. Bei beiden Erkrankungen hemmen Triptane erfolgreich die CGRP-Ausschüttung im trigeminovaskulären System und lindern bei den meisten Patienten effektiv die akuten Kopfschmerzen; hierbei zeichnet sich insbesondere die subkutane Gabe von Sumatriptan 3 mg (bei Migräne) oder 6 mg (bei schwerer Migräne und Clusterkopfschmerz) durch den schnellsten Wirkeintritt und die stärkste Kopfschmerzreduktion bzw. -freiheit aus. Bei Patientinnen mit Migräne sind Besonderheiten in Zusammenhang mit perimenstruellem Kopfschmerz und mit Schwangerschaft zu beachten.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ das klinische Bild der Migräne und des Clusterkopfschmerzes,
- ✓ die wichtigsten Schritte zu einer sicheren Diagnose,
- ✓ die Ziele der Akuttherapie,
- ✓ die leitliniengerechten Optionen der Akuttherapie bei Migräne und Clusterkopfschmerz,
- ✓ Besonderheiten bei der Migränetherapie in Zusammenhang mit Menstruation und Schwangerschaft,
- ✓ die Akuttherapie mit Triptanen und die wichtigsten damit zusammenhängenden Herausforderungen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:

www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungsprogramm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

HORMOSAN Pharma GmbH



EINLEITUNG

Bei Migräne und Clusterkopfschmerz handelt es sich um primäre Kopfschmerzerkrankungen, die mit einem hohen Leidensdruck für die Betroffenen verbunden sind. Die Migräne weist eine Prävalenz von etwa 14 % bei Frauen und 8 % bei Männern auf [1]. Damit stellt Migräne die häufigste neurologische Erkrankung dar. Clusterkopfschmerz betrifft einen geringeren Prozentsatz der Population (ca. 1 %) [2], wird allerdings zu den stärksten möglichen Schmerzzuständen gezählt [3]. Die Migräne manifestiert sich meistens zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr, aber auch Kinder können bereits unter Migräne leiden. Der Clusterkopfschmerz tritt zumeist auch erstmalig vor dem 40. Lebensjahr auf. In vielen Fällen bessert sich die Migräne in höherem Lebensalter, insbesondere nach der Menopause [1].

Die Pathophysiologie der Migräne und des Clusterkopfschmerzes ist noch nicht abschließend geklärt. Zentrale und periphere Mechanismen scheinen hier eine Rolle zu spielen. An der Pathophysiologie der Migräne und des Clusterkopfschmerzes sind sowohl das zentrale als auch periphere Nervensystem beteiligt. Zu den beteiligten Schlüsselstrukturen gehören das trigeminovaskuläre System, parasympathische Nervenfasern und der Hypothalamus [4, 22]. Die Diagnosestellung beider Kopfschmerzerkrankungen erfolgt anhand klinischer Kriterien. Diagnostische Maßnahmen wie z. B. die zerebrale Bildgebung dienen ausschließlich zum Ausschluss konkurrierender sekundärer Kopfschmerzsachen.

Zur Behandlung der Migräne und des Clusterkopfschmerzes gehören drei Säulen: 1. die medikamentöse Akuttherapie zur Attackenkupierung; 2. die medikamentöse Prophylaxe zur Reduktion der Attackenfrequenz und -intensität; 3. die nicht medikamentöse Prävention durch Verhaltensmaßnahmen [1]. Eine ausreichende schmerztherapeutische Behandlung akuter Attacken ist essenziell und stellt die Basis einer erfolgreichen Therapie dar.

Folgende Komplikationen können bei unzureichender Behandlung von Kopfschmerzattacken auftreten:

- Ein hoher Leidensdruck
- Chronifizierung, insbesondere der Migräne [5]
- Auftreten oder Verschlechterung psychischer Komorbiditäten

MIGRÄNE

Die Migräneattacken dauern bei Erwachsenen unbehandelt vier bis 72 Stunden und gehen typischerweise mit pulsierenden oder pochenden Kopfschmerzen einher, die oft durch körperliche Aktivität verstärkt werden [6]. Der Kopfschmerz ist einseitig oder beidseitig lokalisiert, die betroffene Kopfseite kann variieren. Bei einer kontinuierlichen Attackendauer >72 Stunden wird definitionsgemäß von einem Status migränosus gesprochen. Typische Begleitsymptome einer Migräneattacke sind Übelkeit und Erbrechen sowie Licht- und Lärmempfindlichkeit, wobei nicht alle Symptome gleichermaßen vorhanden sein müssen. So erbrechen zum Beispiel nur die wenigsten Patienten im Rahmen von Migräneattacken. Bei etwa 15 % der Betroffenen besteht eine Migräne mit Aura. Während der Aura, die meist bereits vor Kopfschmerzbeginn auftritt, kommt es zu kortikalen Reiz- und Ausfallsymptomen, die sich langsam manifestieren und meist ebenso langsam wieder zurückbilden. Die einzelnen Symptome können dabei bis zu einer Stunde andauern. Zumeist handelt es sich um visuelle Begleitsymptome, wie die Wahrnehmung von Lichtblitzen und Fortifikationen (gezackte Linien); zudem können Sensibilitätsstörungen auftreten. Es kann seltener auch zu passageren motorischen Ausfällen oder einer Sprechstörung kommen [6]. Von einer chronischen Migräne spricht man, wenn ≥ 15 Kopfschmerztage pro Monat über mindestens drei Monate vorhanden sind, von denen mindestens acht Tage die Kriterien einer Migräneattacke erfüllen [1].



FALLKASUISTIK

Eine 40-jährige Patientin stellte sich in der ambulanten Kopfschmerzsprechstunde aufgrund unzureichend kupierter Kopfschmerzattacken vor. Die Patientin ist beruflich als Lehrerin tätig. Es bestand bereits seit dem 17. Lebensjahr eine Migräne mit und ohne Aura. Die Patientin klagte über etwa zehn Kopfschmerztag pro Monat. Zum Teil bestand eine menstruelle Häufung. Hierbei litt die Patientin auch unter Kopfschmerzphasen, die ununterbrochen über fünf Tage andauerten. Sie berichtete über eine vegetative Begleitsymptomatik mit Phono- und Photophobie, teilweise auch mit Übelkeit und Erbrechen. Die Patientin behandelte die akuten Kopfschmerzattacken durch Selbstmedikation mit Ibuprofen 400 mg. Das Ansprechen wurde jedoch als allenfalls mäßig beschrieben.

Die Situation der Patientin lässt sich also wie folgt zusammenfassen:

- Migräne mit und ohne Aura
- Menstruelle Häufung mit Status migränosus
- Begleitende Übelkeit und Erbrechen
- Unzureichende Wirksamkeit der Akutmedikation

Akuttherapie der Migräne

Eine ausreichende Behandlung akuter Kopfschmerzattacken mit weitgehender Kopfschmerzreduktion oder -schmerzfreiheit gehört zu den wichtigsten Aufgaben der Migränetherapie. Hierdurch sollen Chronifizierung, Komplikationen und Lebensqualitätsverlust verhindert werden. Als Ziele der Akuttherapie lassen sich zusammenfassen [6]:

- Rasches Beenden der Attacke
- Beseitigung der Begleitsymptome
- Keine bis wenig Nebenwirkungen
- Vermeidung von Risiken der analgetischen Langzeitanwendung

Im Fokus stehen neben einer guten Verträglichkeit vor allem die Therapie des Symptoms, das den Patienten am meisten beeinträchtigt (engl. most bothersome symptom); dies muss nicht zwingend der Kopfschmerz sein, sondern kann mitunter z. B. auch die Photophobie oder vegetative Symptomatik sein [7].

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sieht ein Stufenschema zur Akuttherapie von Migräne vor. Einfache Analgetika wie Paracetamol, Metamizol und nicht steroidale Antirheumatika wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Naproxen, Indometacin und Diclofenac stehen bei der Behandlung von leichten Migräneattacken an erster Stelle (● **Abb. 1**) [1]. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf einfache Analgetika ansprechen, oder bei Patienten mit mittelschweren oder schweren Migräneattacken sollten 5-HT_{1B/1D}-Agonisten (Triptane) eingesetzt werden. Sumatriptan 6 mg subkutan kam 1992 als erster Vertreter der Triptane auf den Markt und revolutionierte die Akuttherapie der Migräne. Weitere Vertreter dieser Wirkstoffklasse folgten: Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan und Zolmitriptan. Alle verschiedenen Triptane in unterschiedlichen Darreichungsformen (oral, nasal und subkutan) haben in großen placebokontrollierten Studien ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Migräneattacken gezeigt. In der Gruppe der oralen Triptane wurde für Eletriptan und Rizatriptan die beste Wirksamkeit nachgewiesen, wobei Head-to-Head-Studien diesbezüglich nicht vorliegen, sodass eine Beurteilung nur anhand von Metaanalysen möglich ist [8]. Sumatriptan 3 mg oder 6 mg subkutan ist die wirksamste und am schnellsten wirksame Therapie akuter Migräneattacken.

Medikamentöse Therapie von Migräneattacken

Therapie bei Übelkeit und/oder Erbrechen

Metoclorpramid
10 mg p. o./Supp.

oder

Domperidon
10 mg p. o.

Schmerzmittel p. o.

Therapie mit Analgetika/NSAR

- ASS 1000 mg oder ASS 900 mg + MCP 10 mg
- Ibuprofen 200 mg/400 mg/600 mg
- Diclofenac-Kalium 50 mg/100 mg
- Naproxen 500 mg
- Phenazon 500-1000 mg
- Kombinationsanalgetika:
2 Tabletten ASS 250 mg/265 mg + Paracetamol
200 mg/265 mg + Koffein 50 mg/65 mg

bei Kontraindikation gegen NSAR
Paracetamol 1000 mg oder
Metamizol 1000 mg oder
Phenazon 500-1000 mg

(mittel-)schwere Migräneattacken und bei (bekanntem) fehlendem Ansprechen auf Schmerzmittel

Triptan-Therapie

- schneller Wirkeintritt:
- Sumatriptan 3 mg/6 mg s. c.
 - Eletriptan 20 mg/40 mg/80 mg p. o.
 - Rizatriptan 5 mg/10 mg p. o.
 - Zolmitriptan 5 mg nasal
- mittelschwerer Wirkeintritt und länger anhaltende Wirkung:
- Sumatriptan 50 mg/100 mg p. o.
 - Zolmitriptan 2,5 mg/5 mg p. o.
 - Almotriptan 12,5 mg p. o.
- langsamer Wirkeintritt mit lang anhaltender Wirkdauer:
- Naratriptan 2,5 mg p. o.
 - Frovatriptan 2,5 mg p. o.

falls Monotherapie mit Triptan unzureichend
Triptan + NSAR

Bei Wiederkehr-Kopfschmerz
erneute Einnahme eines Triptans nach frühestens 2 Stunden oder initiale Kombinationstherapie Triptan + lang wirksames NSAR

bei Kontraindikation gegen Triptane oder Unwirksamkeit von Analgetika/NSARs/Triptanen

- Rimegepant 75 mg p. o.* oder
 - Lasmiditan 50 mg/100 mg/200 mg p. o.*
- *Präparate zugelassen

Notfall-Akutmedikation bei Migräneattacken

Metoclorpramid 10 mg i. v.

Lysin-Acetylsalicylat 1000 mg i.v.

Sumatriptan 6 mg s.c. oder ggf. 3 mg s.c.

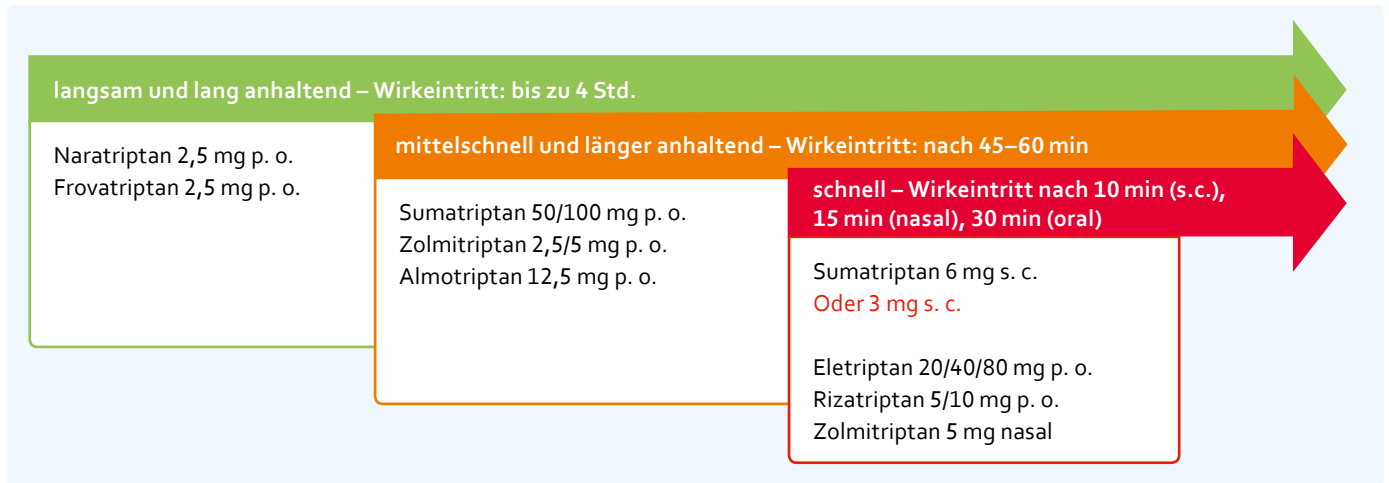
Prednison beim Status migraenosus

Abbildung 1 Behandlungspfad in der Migräne-akuttherapie; modifiziert nach [1]

Tabelle 1 Übersicht Triptane in der Akuttherapie der Migräne; modifiziert nach [1]

Wirkstoff	Dosis und Darreichungsform
Sumatriptan	50 mg oder 100 mg p. o. 10 mg oder 20 mg nasal 3 mg oder 6 mg subkutan
Zolmitriptan	2,5 mg oder 5 mg p. o. (Tablette oder Schmelztablette) 5 mg nasal
Naratriptan	2,5 mg p. o.
Rizatriptan	5 mg oder 10 mg p. o. (Tablette oder Schmelztablette)
Almotriptan	12,5 mg p. o.
Eletriptan	20 mg oder 40 mg p. o.
Frovatriptan	2,5 mg p. o.

Die kürzeste Zeit bis zum Wirkungseintritt besteht für die subkutane Gabe von 6 mg Sumatriptan (10 Minuten). Sumatriptan 3 mg s.c. ist besser verträglich als 6 mg s.c. und zeichnet sich ebenfalls durch einen schnellen Wirkeintritt aus [1, 10]. Die subkutane Gabe empfiehlt sich bei Patienten, die auf orale Therapien nicht ausreichend ansprechen, z. B. bei Patienten mit frühmorgendlichen Attacken aus dem Schlaf heraus, bei Migräneattacken mit starkem Erbrechen oder wenn ein rascher Wirkeintritt erforderlich ist (● **Abb. 2**) [1].

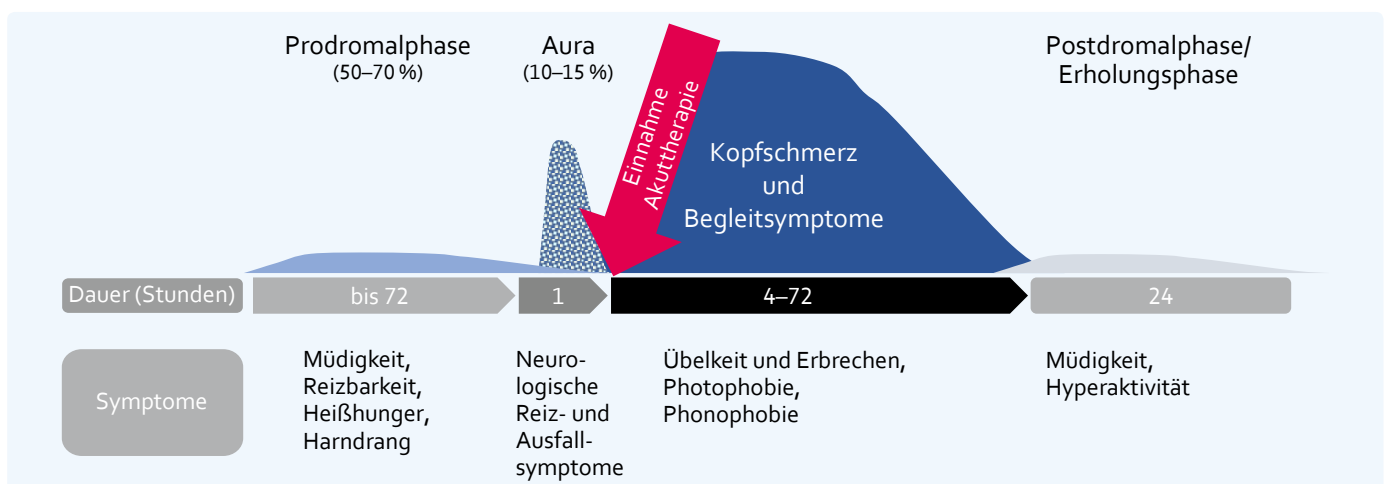


In der Praxis stellen Patienten häufig die Frage nach dem besten Analgetikum oder Triptan. Sowohl für die Basisanalgetika als auch für die Triptane bei mittelschweren bis schweren Migräneattacken kann hier keine eindeutige Empfehlung gegeben werden, da das Ansprechen sowohl interindividuell als auch intraindividuell variiert. Häufig wissen Patienten mit längerer Krankengeschichte selbst, auf welches Analgetikum bzw. Triptan sie am besten ansprechen [1]. Ferner können die Attacken intraindividuell unterschiedlich stark ausgeprägt sein und bedürfen daher situativ einer geeigneten Akutmedikation. Daher ist die personalisierte Attackentherapie der Schlüssel für eine erfolgreiche Therapie.

Eine weitere praxisrelevante Frage ist die nach dem optimalen Zeitpunkt der Analgetikaeinnahme. Hierzu ist es wichtig, den typischen Verlauf einer Migräneattacke zu verstehen und die Patienten hierüber aufzuklären. Meist geht einer Schmerzattacke eine bis zu 72-stündige Prodromalphase mit unspezifischen Symptomen wie Abgeschlagenheit oder Reizbarkeit voraus, gefolgt von der Aura (15 % der Patienten), deren einzelne Symptome bis zu einer Stunde anhalten können (● **Abb. 3**) [1]. Die Einnahme der Akuttherapie sollte nicht in der Prodromal- oder Auraphase erfolgen, da in diesem Stadium häufig keine ausreichende Wirksamkeit erzielt wird. Optimal hingegen ist die Gabe unmittelbar bei Einsetzen der Kopf-

Abbildung 2
Übersicht Triptane nach Wirkeintritt und Wirkdauer [6]

Abbildung 3
Typischer Verlauf einer Migräneattacke und optimales Timing der Analgesie



schmerzen, vor Erreichen der maximalen Schmerzintensität, da hier eine schnellere Wirksamkeit gewährleistet ist [1]. Dies gilt ebenfalls für die Einnahme einfacher Analgetika.

Sondersituation: Menstruelle Migräne

Etwa die Hälfte aller Migränepatientinnen berichtet von einer menstruellen Häufung ihrer Attacken [11]. Die Attacke beginnt dann meist wenige Tage vor und hält bis zu einigen Tagen nach der Menstruation an. Eine rein menstruelle Migräne, die ausschließlich zyklusabhängig auftritt, liegt allerdings nur bei etwa 14 % der betroffenen Frauen vor [12]. Bei diesen Patientinnen sollte eine perimenstruelle Prävention erwogen werden. Hierfür eignen sich Naproxen und Magnesium. Auch eine Hormontherapie mit transkutaner Gabe von Estradiol-Gel kann in einigen Fällen wirksam sein. Die beste Evidenz besteht allerdings für eine perimenstruelle Gabe von Triptanen, wobei hier vor allem die lang wirksamen Triptane wie Frovatriptan eingesetzt werden sollten (● Tab. 2) [13, 14]. Im Unterschied zur normalen Triptan-Gabe bei Migräne kann die Gabe von Triptanen bei der menstruellen Migräne prophylaktisch erfolgen, also bevor der eigentliche Kopfschmerz beginnt. Auch kann eine Triptan-Gabe länger als drei Tage am Stück dauern, was sonst nicht empfohlen ist. Allerdings muss beachtet werden, dass die Gesamtanzahl der Einnahmetage für die Akutmedikation auch bei dieser Form der Migräne zehn Tage pro Monat nicht übersteigen sollte, um der Entwicklung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch vorzubeugen. Insbesondere die menstruelle Migräne bessert sich in aller Regel deutlich mit Eintritt einer Schwangerschaft oder der Menopause.

Präparat	Dosierung	Evidenz
NSAR Naproxen	500–1000 mg/d	In offener Studie wirksam, in doppelt verblindeter Studie nicht wirksam
Triptane Sumatriptan Zolmitriptan Naratriptan Frovatriptan Almotriptan	50 mg 2x tgl. 2,5 mg 3x tgl. 1–2,5 mg 2x tgl. 2,5 mg 2x tgl. 12,5 mg	Große Metaanalysen belegen Wirksamkeit von Triptanen, Frovatriptan scheint dabei am besten wirksam und verträglich zu sein.
Transkutanes Estradiol-Gel	1,5 mg	Während der Menstruation weniger Migräne, nach Menstruation häufig mehr Migräne
Magnesium	360 mg	Eine Studie zeigte Wirksamkeit [14]

Therapie bei Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen als vegetative Begleitsymptomatik tragen erheblich zum Leidensdruck der Patienten bei. Zudem kann das Erbrechen die Wirksamkeit oraler Schmerzmittel deutlich einschränken oder deren Wirksamkeit vollständig aufheben. Bei starker Übelkeit und Erbrechen sollte daher ein Triptan in subkutaner Darreichung (Sumatriptan 6 mg oder 3 mg s. c.) gegeben werden [15]. Auch die nasale Applikation von Zolmitriptan 5 mg hat sich bewährt. Bei leichter bis mittelschwerer Übelkeit kann die orale Anwendung eines Triptans eine Attacke gegebenenfalls kupieren, noch bevor es zum Erbrechen kommt. Grundsätzlich findet sich aber auch bei leichter Übelkeit schon eine Gastroparese, die die Resorption oraler Medikamente maßgeblich beeinflusst. Die Einnahme von Antiemetika wie Metoclopramid (MCP) oder Domperidon zusätzlich zur Analgetika-/Triptan-Gabe hat sich bewährt [1].

Tabelle 2
Therapieoptionen zur perimenstruellen Migräneprävention; zusammengefasst nach [11, 12]

Ursachen und Maßnahmen bei mangelnder Wirksamkeit der Schmerztherapie

Viele Patienten klagen über eine unzureichende Wirksamkeit der Akuttherapie. Eine Metaanalyse zur Effektivität von Triptanen berichtet von einer signifikanten Besserung der Schmerzen oder von gänzlicher Schmerzfreiheit nach zwei Stunden bei lediglich 60 % respektive 30 % der Befragten [16]. Eine mangelnde Wirksamkeit der Akuttherapie kann zahlreiche Gründe haben. Zunächst sollte daher potenziellen Einnahmefehlern nachgegangen werden. Hier spielen häufig die folgenden Faktoren eine Rolle:

- Die Einnahme erfolgte zu spät.
- Die Dosierung war nicht ausreichend.
- Ungünstige Applikationsweise, z. B. orale Einnahme bei Erbrechen

Treffen diese Fehlerquellen nicht (mehr) zu und stellt sich weiterhin keine relevante Besserung der Schmerzen ein, kann ein Wechsel des Triptans innerhalb der Wirkstoffklasse oder ein Wechsel der Darreichungsform sinnvoll sein [1].

Wiederkehrkopfschmerz

Unter Wiederkehrkopfschmerz wird ein erneutes Auftreten der Migräne innerhalb von vier bis 24 Stunden nach initialem Abklingen der Schmerzen unter Akutmedikation verstanden [1]. Bei den betroffenen Patienten fällt die Frequenz von Wiederkehrkopfschmerz umso höher aus, je kürzer die Halbwertszeit des applizierten Triptans ist (● **Tab. 3**). Bei Auftreten von einem Wiederkehrkopfschmerz sind verschiedene Vorgehensweisen möglich:

- Kombination der Triptan-Therapie mit einem nicht steroidalen Antirheumatikum wie Naproxen, was eine lange Halbwertszeit aufweist.
- Umstellen auf langwirksame Triptane wie z. B. Naratriptan
- Wiederholte Gabe des bereits zuvor angewendeten Triptans

Hierbei sollten allerdings gewisse Zeitabstände beachtet werden. Bei wiederholter Gabe eines kurz wirksamen Triptans (wie Sumatriptan 6 mg oder 3 mg s. c.) kann die zweite Injektion frühestens eine Stunde nach Erstapplikation erfolgen. Bei Wechsel auf einen anderen Wirkstoff aus der Triptan-Klasse sollte ein Zeitabstand von mindestens 24 Stunden eingehalten werden.

Wirkstoff	Halbwertszeit (Stunden)
Sumatriptan 100 mg p. o., 20 mg nasal, 3 mg/6 mg s. c.	2
Zomitriptan 2,5 mg p. o., 5 mg nasal	2–3
Naratriptan 2,5 mg p. o.	6
Rizatriptan 10 mg p. o.	2,5
Almotriptan 12,5 mg p. o.	3,5
Eletriptan 20 mg/40 mg p. o.	4
Frovatriptan 2,5 mg p. o.	26

Bei Sumatriptan s. c. gilt die Regel, dass nicht mehr als zwei Injektionen innerhalb von 24 Stunden erfolgen sollten. Bei oraler Sumatriptan-Einnahme beträgt die maximale empfohlene Dosis 300 mg/24 Stunden [1].

Tabelle 3

Halbwertszeiten von Triptanen in der Migränetherapie; modifiziert nach [1, 6]

Migräne und Schwangerschaft

Viele Migränepatientinnen befinden sich im gebärfähigen Alter und haben einen Kinderwunsch. Daher spielt diese Thematik in der Beratung von Kopfschmerzpatientinnen oft eine relevante Rolle, und Aufklärung, insbesondere über die medikamentösen Möglichkeiten während der Schwangerschaft, ist hier sehr wichtig. Aufklärungsgespräche können Migränepatientinnen oftmals die Angst vor unbehandelten Migräneattacken in der Schwangerschaft nehmen. Migräneattacken sind, trotz Bedenken bezüglich Embryo- und Fetotoxizität, grundsätzlich auch in der Schwangerschaft medikamentös behandelbar [1]. Die Wahl des Wirkstoffes richtet sich nach dem jeweiligen Schwangerschaftstrimester (● Tab. 4). Die Einnahme von Paracetamol ist in allen Trimenen möglich. Auch Sumatriptan kann potenziell in allen Trimenen sowie während der Stillzeit eingesetzt werden [17], während Ibuprofen nicht im 3. Trimenon gegeben werden sollte.

Präparat	Dosierung	Zeitraum	Problematik
Paracetamol	500–1000 mg	1. bis 3. Trimenon	Neue Daten zu Asthma bronchiale, ADHS, Hodenhochstand
Ibuprofen	400–800 mg	Nur 1. bis 2. Trimenon	Später Verschluss Ductus Botalli
Sumatriptan	100 mg	1. bis 3. Trimenon	Datenlage beschränkt, fraglich ob mehr postpartale Blutungen

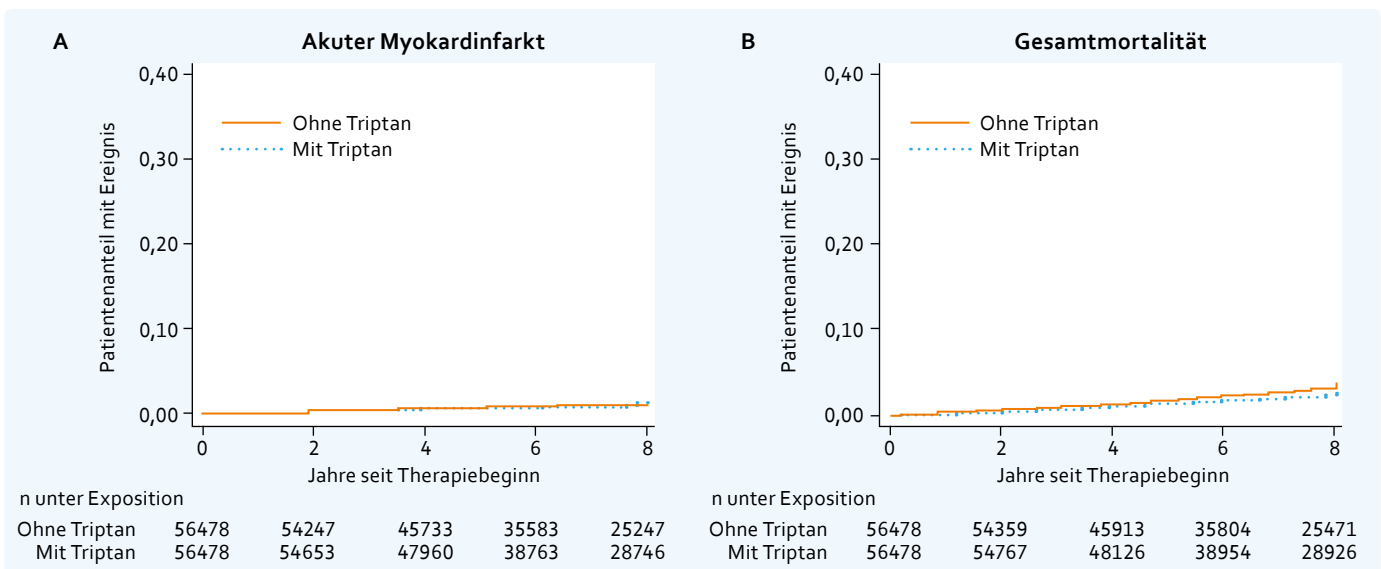
Tabelle 4
Wirkstoffe für die Akuttherapie der Migräne in der Schwangerschaft; modifiziert nach [1]

Dass jede Schmerztherapie gewisse schwangerschaftsbezogene Risiken mit sich bringt, zeigen nicht zuletzt Berichte über den Einsatz von Paracetamol in der Schwangerschaft, wonach es zu einer möglicherweise erhöhten Rate an kindlichem Asthma bronchiale kommen kann [18]. Bei Sumatriptan kann es bei der Mutter gehäuft zu postpartalen Blutungen kommen [19]. Daher sollte jedwede Schmerztherapie während der Schwangerschaft besonders sorgfältig abgewogen und die Patientinnen entsprechend aufgeklärt werden [1].

Triptane und kardiovaskuläres Risiko

Obgleich die Prävalenz der Migräne nach dem 40. Lebensjahr stetig abnimmt, ist ein substantieller Anteil der Population im Alter >60 Jahren betroffen [20]. Der Einsatz von Triptanen ist auch bei Patienten im Alter >65 Jahre grundsätzlich möglich. In einer aktuellen, groß angelegten Studie untersuchten Ghanshani und Kollegen die kardiovaskuläre Mortalität bei fast 190.000 Patienten, von denen >130.000 regelmäßig Triptane einnahmen. Hierbei konnte auch unter Berücksichtigung potenzieller statistischer Störfaktoren keine erhöhte Mortalität infolge von Myokard-

Abbildung 4
Kardiovaskuläre Sterblichkeit bei Migränepatienten unter Triptanen im Vergleich zu Patienten ohne Triptan-Therapie; modifiziert nach [21]



infarkten oder erhöhte kardiovaskuläre Gesamtmortalität unter Triptan-Therapie nachgewiesen werden (● **Abb. 4**) [21]. Die Ergebnisse legen nahe, dass bei Berücksichtigung kardiovaskulärer Kontraindikationen unter einer Triptan-Therapie keine erhöhten kardialen Risiken auftreten.

Fazit: Die Sicherheit der Triptane wurde durch langjährige Erfahrung und inzwischen auch in großen klinischen Studien bestätigt: Triptane haben eine sehr gute kardiovaskuläre Sicherheit bei entsprechender Berücksichtigung der Kontraindikationen und sind vor allem in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen den NSAR überlegen.

CLUSTERKOPFSCHMERZ

In der Kopfschmerzklassifikation gehört der Clusterkopfschmerz zu den sogenannten trigeminoautonomen Kopfschmerzerkrankungen (TAK), wobei der Clusterkopfschmerz zu den häufigsten TAK zählt. Im Vergleich zur Migräne gibt es Überschneidungen hinsichtlich der Pathophysiologie, da jeweils das trigeminovaskuläre System und der Hypothalamus eine wichtige Rolle spielen. Darüber hinaus können die klinischen Symptome überlappen, einerseits werden migränetypische Begleitsymptome wie Photo- oder Phonophobie bei Clusterkopfschmerzpatienten beobachtet, andererseits können autonome Symptome wie ein tränendes Auge auch bei Migränepatienten auftreten. Die charakteristischen Merkmale von Clusterkopfschmerz und Migräne sind nachfolgend gegenübergestellt (● **Tab. 5**) [20]. Im Gegensatz zur Migräne betrifft der Clusterkopfschmerz v. a. Männer, wobei Frauen ebenfalls betroffen sein können. Die Attackendauer ist unbehandelt mit 15 bis 180 Minuten wesentlich kürzer als bei der Migräne und ist ein wichtiges differenzialdiagnostisches Kriterium, während die Frequenz wesentlich höher ist: von einer Attacke jeden zweiten Tag bis zu acht Attacken pro Tag. Die Attacken treten beim Clusterkopfschmerz zumeist in sogenannten „bouts“ auf, das heißt, Patienten haben über Wochen oder Monate Schmerzattacken („inside bout“), dann aber auch über längere Zeiträume gar keine Attacken („outside bout“).

	Clusterkopfschmerz	Migräne
Geschlecht	Männer > Frauen	Frauen > Männer
Attackendauer	15–180 Minuten	4–72 Stunden
Attackenfrequenz	0,5–8/Tag, oft täglich	Variabel, nicht mehrfach täglich
Lokalisation	Streng einseitig, periorbital, selten Seitenwechsel, kein Seitenwechsel innerhalb eines bouts	Einseitig, aber auch beidseitig, 10 % ohne Seitenwechsel
Begleitsymptome	Unruhe, kranial autonome Symptome	Ruhebedürfnis, Phonophobie, Photophobie, Übelkeit, Erbrechen
Kranial autonome Symptome	+++	+
Attackentherapie	Sauerstoff Sumatriptan 6 mg subkutan Zolmitriptan 5 mg nasal	Analgetika Triptane (oral, nasal, subkutan)

Der Kopfschmerz ist in der Regel periorbital lokalisiert, während der Attacke streng einseitig und wird häufig mit einer maximalen Schmerzstärke 10/10 auf der visuellen Analogskala (VAS) beschrieben. Für den Clusterkopfschmerz sind trigeminoautonome Symptome obligat, hierzu gehören z. B. ipsilaterale Rhinorrhö, Tränenfluss sowie Rötung des Auges oder des Gesichtes. Im Gegensatz zu Migränepatienten zeigen Clusterkopfschmerzpatienten in der Attacke eine starke körper-

Tabelle 5

Vergleich der klinischen Symptome und Optionen der Akuttherapie Clusterkopfschmerz versus Migräne; modifiziert nach [1, 22, 23, 24]

liche Unruhe, teils Bewegungsdrang (engl. pacing around) oder Schaukeln mit dem Oberkörper (engl. rocking). Dieses typische Merkmal wurde daher auch in die internationale Kopfschmerzklassifikation aufgenommen [22].

Zur Kupierung von Clusterkopfschmerzattacken sind 6 mg Sumatriptan s. c. Mittel der ersten Wahl. Eine Beschwerdefreiheit wird bei etwa 75 % der Patienten innerhalb von fünf bis 20 Minuten erreicht [24]. Oral oder nasal verabreichtes Sumatriptan stellt aufgrund des ungünstigen pharmakokinetischen Profils keine geeignete Alternative dar (● **Abb. 5**) [26]. Insgesamt hat die orale Medikation keinen Stellenwert in der Akuttherapie von einem Clusterkopfschmerz, da die Wirkung in der Regel zu schwach ist und zu spät einsetzt.

Sumatriptan Plasmaspiegelkurven
verschiedener Darreichungsformen

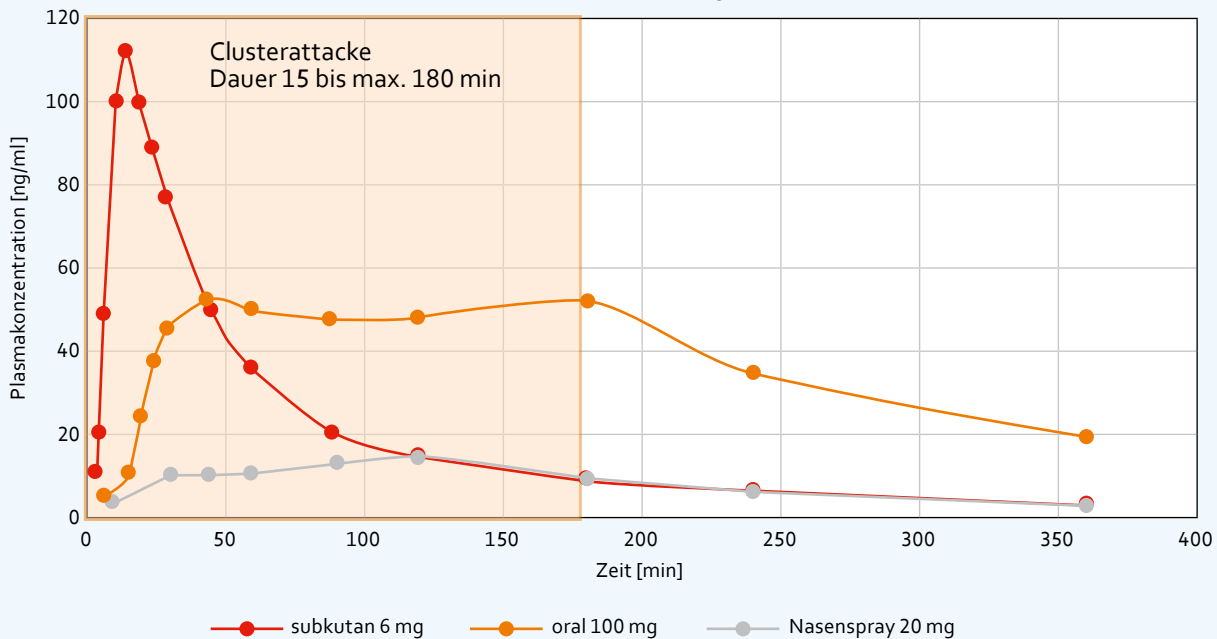


Abbildung 5
Plasmaspiegelkurven unterschiedlicher Darreichungsformen von Sumatriptan; modifiziert nach [26]

Alternativ zu Sumatriptan s. c. kann Zolmitriptan-Nasenspray eingesetzt werden [23]. Der Wirkeintritt ist allerdings im Vergleich zur subkutanen Gabe meist etwas verzögert, und die Wirkung kann bei sehr starken Schmerzen eher unzureichend sein [4, 25].

Auch die Applikation von 100%igem Sauerstoff ist bei vielen Patienten gut wirksam und weist im Vergleich zu den Triptanen kaum Kontraindikationen auf. Die Ansprechrate liegt zwischen 60 und 80 %. Voraussetzung ist die sofortige Anwendung zu Beginn der Schmerzattacke sowie die Verabreichung möglichst im Sitzen mit einer hohen Flussrate (>8 bis 15 l 100%igen O₂ über 15 bis 20 Minuten) mittels Non-Rebreather-Gesichtsmaske [24]. Insbesondere bei hoher Attackenfrequenz lassen sich mithilfe der Sauerstofftherapie hohe Triptan-Tagesdosen vermeiden. Bei Triptan-Non-Respondern kann ein Therapieversuch mit 1 ml 4–10%iger Lidocain-Lösung nasal unternommen werden [24].

Typischerweise entwickeln Patienten mit Clusterkopfschmerz keinen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch. Daher muss die Anzahl der Einnahmetage nicht auf 10 pro Monat begrenzt werden, wie es bei Migränepatienten empfohlen wird. Sofern aufgrund der Attackenanzahl notwendig, kann auch eine mehrmals tägliche Triptan-Einnahme erfolgen.

Praxistipp Prof. Holle-Lee
„Grundsätzlich empfehle ich, wenn möglich, nicht mehr als drei Triptane pro Tag einzusetzen. Wenn das jedoch nicht ausreicht, und z. B. Sauerstoff nicht hilft, kann in Einzelfällen die Anzahl der Einnahmen pro Tag ausnahmsweise erhöht werden“.

HERAUSFORDERUNGEN DES KOPFSCHMERZMANAGEMENTS

Das fehlende Wissen der Patienten um ihre Diagnose stellt eine große Herausforderung im Praxisalltag dar, zumal ein adäquates Verständnis der Erkrankung Grundvoraussetzung für ein erfolgreiches Kopfschmerzmanagement ist. In einer multizentrischen Untersuchung wussten >70 % der befragten Migränepatienten nicht, dass sie unter einer Migräne litten. Die Teilnehmer führten den Kopfschmerz auf andere Ursachen zurück [27]. Nur etwa 8 % der Hausärzte und 35 % der Fachärzte in dieser Studie waren in der Lage, die richtige Diagnose zu stellen. Dies impliziert, dass die meisten Patienten keine adäquate Akuttherapie erhalten. Auch die niedrigen Triptan-Verordnungszahlen bei Migränepatienten in vielen europäischen Ländern deuten auf eine Unterversorgung dieser Population hin [28]. Aufgrund der falschen oder fehlenden Diagnosestellung wird bei Kopfschmerzen zudem häufig eine unnötige und teure Diagnostik durchgeführt, z. B. eine (wiederholte) zerebrale oder zervikale Bildgebung [1].

Diese Daten heben hervor, wie wichtig eine richtige Diagnosestellung, die Patientenaufklärung und eine korrekte Therapiewahl zur Verbesserung des Migränemanagements sind.

FAZIT

- Die Migräne ist die häufigste neurologische Erkrankung im jüngeren Erwachsenenalter.
- Die Erkrankung ist unterdiagnostiziert und wird häufig nicht adäquat therapiert.
- Die korrekte Diagnosestellung und Aufklärung der Patienten sind Schlüsselfaktoren einer erfolgreichen Behandlung primärer Kopfschmerzerkrankungen.
- Bei unzureichender Akuttherapie der Migräne drohen ein hoher Leidensdruck und eine Chronifizierung.
- Im Fokus der Akuttherapie der Migräneattacke steht die Linderung des „most bothersome symptom“.
- Bei leichten Migräneattacken kommen klassische Analgetika oder NSAR zum Einsatz.
- Die Wahl der geeigneten Schmerztherapie sollte individualisiert je nach Schweregrad der Attacke erfolgen.
- Bei mittelschweren bis schweren Attacken oder fehlendem Ansprechen auf Analgetika stehen sieben verschiedene Triptane in oraler, nasaler oder subkutaner Darreichung zur Verfügung.
- Sumatriptan 3 mg oder 6 mg subkutan ist die wirksamste und am schnellsten wirksame Therapie akuter Migräneattacken
- Bei menstrueller Migräne kann eine perimenstruelle Prophylaxe zum Einsatz kommen.
- Die medikamentöse Migränetherapie kann trotz potenzieller Risiken mit Vorsicht auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden.
- Zur Kupierung von Clusterkopfschmerzattacken ist Sumatriptan 6 mg s. c. Mittel der ersten Wahl.

LITERATUR

1. Diener HC et al.: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie 2022 DNG und DMKG. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 11.1. 2023)
2. Evers S et al. Prevalence of cluster headache in Germany: results of the epidemiological DMKG study. doi: 10.1136/jnnp.2007.124206.
3. Burish MJ et al. Cluster headache is one of the most intensely painful human conditions: Results from the International Cluster Headache Questionnaire. *Headache*. 2021; 61:117–124.
4. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol* 2018;17(1):75–83
5. Lipton RB et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology* 2015;84(7):688–695
6. Diener HC et al., Therapietabellen Neurologie/Kopfschmerzen, 8. Auflage Nr. 98, 2022
7. Munjal S et al. Most Bothersome Symptom in Persons With Migraine: Results From the Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study. *Headache* 2020;60(2): 416–429
8. Cameron C et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache* 2015;55:221–235
9. Moore A, Mcquay H: Migraine special issue. *Bandolier Extra*, 2002; <http://www.bandolier.org.uk/Extraforbando/migspec.pdf> 1–12
10. Landy S et al. Efficacy and safety of DFN-11 (sumatriptan injection, 3 mg) in adults with episodic migraine: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Headache Pain* 2018;19(1):69
11. Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. *Lancet Neurol* 2021;20(4):304–315
12. Vetvik KG et al. Self-reported menstrual migraine in the general population. *J Headache Pain* 2010;11(2):87–92
13. Hu Y et al. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain* 2013;14:7
14. Ornello R et al. Acute and Preventive Management of Migraine during Menstruation and Menopause. *J Clin Med* 2021;10(11):2263
15. Láinez MJ et al. Optimal management of severe nausea and vomiting in migraine: improving patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas* 2013;4:61–73
16. Ferrari M et al. Triptans (Serotonin, 5-HT 1B/1D Agonists) in Migraine: Detailed Results and Methods of A Meta-Analysis of 53 Trials. *Cephalalgia* 2002;22(8):633–658
17. Soldin OP et al. Triptans in pregnancy. *Ther Drug Monit* 2008;30(1):5–9
18. Migliore E et al. Prenatal Paracetamol Exposure and Wheezing in Childhood: Causation or Confounding? *PLoS One* 2015;10(8):e0135775
19. O’Quinn S et al. Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 1999;263(1–2):7–12
20. Stewart WF. Prevalence of Migraine Headache in the United States. *JAMA* 1992; 267(1):64
21. Ghanshani S et al. Risk of Acute Myocardial Infarction, Heart Failure, and Death in Migraine Patients Treated with Triptans. *Headache* 2020;60(10):2166–2175
22. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, *Cephalalgia* 2018, Vol. 38(1):1–211
23. Vollesen AL et al. Migraine and cluster headache - the common link. *J Headache Pain* 2018;19(1):89
24. May A et al. Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerz, anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen, schlafgebundenem Kopfschmerz und idiopathisch stechenden Kopfschmerzen; *Nervenheilkunde* 3/2016
25. Law S et al. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD008042

26. Obaidi M et al. Improved Pharmacokinetics of Sumatriptan With Breath Powered™ Nasal Delivery of Sumatriptan Powder. *Headache* 2013;53(8):1323–1333
27. Viana M et al. Poor patient awareness and frequent misdiagnosis of migraine: findings from a large transcontinental cohort. *Eur J Neurol* 2020;27(3):536–541
28. Katsarava Z et al. Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain* 2018;19(1):10

Referentin

Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee
Leiterin des Westdeutschen Kopfschmerzzentrums Essen
Leiterin des Schwindelzentrums Essen
Oberärztin der Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Essen (AÖR)
Klinik für Neurologie
Hufelandstraße 55
D-45147 Essen

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

HORMOSAN Pharma GmbH

Initial veröffentlicht: Januar 2022, letzte Aktualisierung: Januar 2024

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: 9nong – shutterstock.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur Klinik der Migräneattacke ist falsch?

- Die Dauer einer Attacke beträgt unbehandelt meist etwa vier bis 72 Stunden.
- Die Attackenfrequenz ist variabel.
- Bei einer Attackendauer >72 Stunden besteht per definitionem ein Status migränosus.
- Phono- oder Photophobie sind häufige Begleitsymptome.
- Der Kopfschmerz ist stets streng einseitig lokalisiert.

? Ab wie vielen Kopfschmerztagen pro Monat wird definitionsgemäß von einer chronischen Migräne ausgegangen?

- ≥ 5
- ≥ 10
- ≥ 15
- ≥ 20
- Tägliche Attacken

? Welcher Wirkstoff gehört am wenigsten zur Akuttherapie von leichten Migräneattacken?

- Acetylsalicylsäure
- Metamizol
- Ketamin
- Naproxen
- Paracetamol

? Zu welchem Zeitpunkt im Verlauf einer Migräneattacke sollte die Akutmedikation verabreicht werden, um die beste Wirkung zu erreichen?

- Mit Beginn der Prodromalphase
- Am Ende der Prodromalphase
- Mit Beginn der Aura
- Unmittelbar nach Einsetzen der Kopfschmerzen
- Etwa 30 Minuten nach Beginn der Kopfschmerzen

? Welche Aussage zu Triptanen trifft am ehesten zu?

- Die Pharmakodynamik der Triptane beruht auf einem 5-HT_{1B/1D}-Agonismus.
- Naratriptan gehört zu den schnell wirksamen Triptanen.
- Die Anwendung von Sumatriptan erfolgt ausschließlich subkutan.
- Sumatriptan s. c. kann in einer Dosis von 6 mg oder 3 mg appliziert werden.
- Rizatriptan ist ein lang wirksames Triptan.

? Welche Aussage zur Migräne ist richtig?

- Etwa 10 % der Patientinnen mit Migräne berichten von einer menstruellen Häufung.
- Etwa 2 % der Patientinnen leiden unter einer echten menstruellen Migräne.
- Die menstruelle Migräne dauert meist auch nach der Menopause an.
- Transkutanes Estradiol-Gel wird für die perimenstruelle Migräneprophylaxe empfohlen.
- Bei schwangeren Migränepatientinnen ist Ibuprofen in allen Trimenen kontraindiziert.

? Welche Aussage im Zusammenhang mit mangelnder Wirksamkeit der Akuttherapie von Migräne trifft zu?

- Das Timing der Triptan-Applikation spielt hinsichtlich der Wirksamkeit keine Rolle.
- Triptane sind ungeachtet der Dosierung bei >90 % der Patienten ausreichend wirksam.
- Die Plasmaspiegelkurven der Triptane sind weitgehend unabhängig von der Applikationsform.
- Bei mangelnder Wirksamkeit einer Triptan-Therapie kann ein Wechsel des Medikaments innerhalb derselben Wirkstoffklasse probiert werden.
- Patienten nehmen Triptane nach Einsetzen der Schmerzen meist zu früh ein.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zum Wiederkehrkopfschmerz nach Migräneattacke trifft zu?

- Unter Wiederkehrkopfschmerz wird ein erneutes Auftreten der Migräne innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach initialem Abklingen der Schmerzen unter Akutmedikation verstanden.
- Das Risiko für Wiederkehrkopfschmerz ist unter Therapie mit lang wirksamen Triptanen höher als bei kurz wirksamen.
- Eine Kombination von Triptanen mit NSAR wird prinzipiell nicht empfohlen.
- Bei oraler Sumatriptan-Einnahme beträgt die maximale empfohlene Dosis 100 mg/24 Stunden.
- Bei wiederholter Gabe eines kurz wirksamen Triptans sollte die zweite Injektion frühestens eine Stunde nach Erstapplikation erfolgen.

? Welche Aussage bezüglich Migräne in der Schwangerschaft/Stillzeit ist korrekt?

- Bei einer Triptan-Therapie in der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes postpartales Thrombose-Risiko.
- Für Paracetamol wurden keine schwangerschaftsbezogenen Risiken berichtet.
- Die Gabe von Paracetamol darf nur im 1. Trimenon erfolgen.
- Triptane, bevorzugt Sumatriptan, können in der Stillzeit eingesetzt werden.
- Ibuprofen darf nur im 3. Trimenon eingesetzt werden.

? Welche Aussage zum Clusterkopfschmerz trifft zu?

- Die Erkrankung betrifft ausschließlich Männer.
- Die Attackendauer beträgt in der Regel etwa fünf Minuten.
- Der Kopfschmerz manifestiert sich meist bilateral.
- Therapie der ersten Wahl sind orale Analgetika.
- Sumatriptan 6 mg s. c., Zolmitriptan-Nasenspray 5 mg oder Sauerstoff stellen leitliniengerechte Optionen für die Akuttherapie dar.