



Optimierte Migräneakuttherapie: Praktische Strategien für den Behandlungserfolg in der Primärversorgung

PD Dr. med. Charly Gaul, Frankfurt; PD Dr. med. Lars Neeb, Brandenburg an der Havel

Zusammenfassung

Die Migräne ist eine komplexe, genetisch determinierte neurologische Erkrankung mit hoher Krankheitslast, deren Versorgung in Deutschland sowohl in der Akuttherapie als auch in der Prophylaxe erhebliches Optimierungspotenzial aufweist. Eine wirksame Akuttherapie setzt eine systematische Charakterisierung der Attacke voraus, wie z. B. Schmerzintensität und Geschwindigkeit des Attackenaufbaus, individuelle am meisten beeinträchtigende Symptome (Most-Bothersome-Symptom), Auftreten von Übelkeit und Erbrechen. Dies hat Konsequenzen für die Auswahl der Attackentherapie, für ihre Dosierung und Applikationsform. Berücksichtigt werden müssen bei der Beurteilung der Wirksamkeit das Ansprechen innerhalb von zwei Stunden (Schmerzfreiheit oder Schmerzreduktion), das Auftreten von Wiederkehrkopfschmerz und die bisherigen Therapieerfahrungen der Patienten.

Analgetika sowie nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) sind bei leichten bis mittelschweren Attacken in ausreichend hoher Dosierung indiziert; Triptane sind Mittel der Wahl bei moderaten und schweren Attacken sowie bei fehlendem Ansprechen auf Schmerzmittel. Auf Grundlage der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit in Studien können Eletriptan und Rizatriptan als initiale Verordnung empfohlen werden. Die frühzeitige Einnahme, die adäquate Dosierung und die passende Darreichungsform sind Faktoren, die die Wirkung verbessern können. Eine unzureichende Akuttherapie hingegen erhöht den Bedarf an Medikation, erhöht das Risiko des Entstehens eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch und das Chronifizierungsrisiko.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Diagnosekriterien der Migräne nach ICHD-3 sowie die klinisch relevanten Phasen der Migräneattacke,
- ✓ die zentralen Wirksamkeitsfaktoren der Akuttherapie – Substanzwahl, Dosierung, Einnahmezeitpunkt und Applikationsform,
- ✓ die differenzierte Auswahl und Kombination von Triptanen einschließlich des Vorgehens bei vermeintlicher Triptan-Non-Response,
- ✓ die Risiken einer unzureichenden Akuttherapie sowie die Indikation zur frühzeitigen Einleitung einer Prophylaxe.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download 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 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.



EPIDEMIOLOGIE UND VERSORGUNGS-LAGE

Eine Untersuchung des Robert Koch-Instituts im Rahmen der Krankheitslaststudie „BURDEN 2020“ ergab für Deutschland eine Migräneprävalenz von knapp 15 % bei Frauen und 6 % bei Männern [1]. Die höchste Prävalenz und zugleich die höchste Attackenfrequenz finden sich im jungen Erwachsenenalter, also in der dritten und vierten Lebensdekade. Knapp die Hälfte der Betroffenen suchte im Vorjahr haus- oder fachärztliche Hilfe wegen der Migräne. Die Mehrzahl nahm Akutmedikamente ein, die Triptan-Verordnungsquote lag jedoch nur bei etwa 7 %, was als deutlicher Hinweis auf ein nicht realisiertes Optimierungspotenzial gewertet werden kann. Eine medikamentöse Migräneprophylaxe erhielten lediglich 5 % der Betroffenen insgesamt. Auch unter den Patienten mit chronischer Migräne nutzte nur rund jede zehnte Person eine prophylaktische Therapie [1]. Sowohl in der Akutmedikation als auch in der Prophylaxe besteht somit ein erheblicher Verbesserungsbedarf. In der Akuttherapieversorgung zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede: Etwa 80 % der Frauen, jedoch nur 67 % der Männer erhalten eine medikamentöse Akuttherapie. Diese Differenz spiegelt klinische Unterschiede der Erkrankung wider: Männer berichten ein weniger ausgeprägtes Symptomspektrum, insbesondere geringere Übelkeit, sowie tendenziell leichtere Attacken. Hinzu kommt eine vermutete Unterdiagnostik: Bezieht man die wahrscheinliche Migräne ein, also Attacken, die nicht alle International Classification of Headache Disorders-(ICHD-) Kriterien vollständig erfüllen, verringert sich die Prävalenzdifferenz zwischen den Geschlechtern deutlich [2].

KLINIK UND DIAGNOSTIK

Diagnosekriterien nach ICHD-3

Die Diagnosekriterien der Internationalen Kopfschmerzklassifikation sind ausschließlich klinisch konzipiert, sodass die Diagnose insbesondere in der Primärversorgung rein anamnestisch nach Ausschluss von anderen sekundären Kopfschmerzformen gestellt werden kann [3]. Gefordert werden mindestens fünf Attacken; diese Mindestanzahl dient der diagnostischen Sicherheit, da sich erst durch wiederholte, ähnlich ablaufende Attacken eine attackenartige Kopfschmerzkrankung sicher zuordnen lässt. Die Attackendauer beträgt definitionsgemäß zwischen vier bis 72 Stunden. Diese Spanne deckt die Mehrzahl der erwachsenen Betroffenen ab und grenzt gegen andere Erkrankungen ab, berücksichtigt jedoch Sonderfälle wie kürzere Attacken bei Kindern und Jugendlichen oder protrahierte Verläufe bei manchen Erwachsenen nicht vollständig. Von vier weiteren Kriterien müssen mindestens zwei erfüllt sein: typischerweise einseitige Lokalisation, wobei eine bilaterale Manifestation eine Migräne nicht ausschließt, pulsierender Charakter, mittlere bis starke Intensität sowie Verstärkung durch körperliche Aktivität. Die Schmerzintensität ist klinisch besonders relevant, da sie meist den primären Anlass der ärztlichen Vorstellung darstellt. Die Zunahme bei körperlicher Aktivität und das Rückzugsbedürfnis gelten als wichtigstes Differenzierungskriterium gegenüber anderen primären Kopfschmerzkrankungen. Zu den typischen Begleitsymptomen zählen Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit. Bei einem Teil der Betroffenen besteht zusätzlich eine Geruchsempfindlichkeit, die jedoch nicht in die Klassifikation aufgenommen wurde.

SONDERFORMEN

Chronische Migräne

Die chronische Migräne ist definiert als das Auftreten von mindestens 15 Kopfschmerztagen pro Monat über mindestens drei Monate, wobei mehr als die Hälfte (≥ 8 von 15 Tagen) die Migränekriterien erfüllen muss [3]. Hiervon abzugrenzen ist

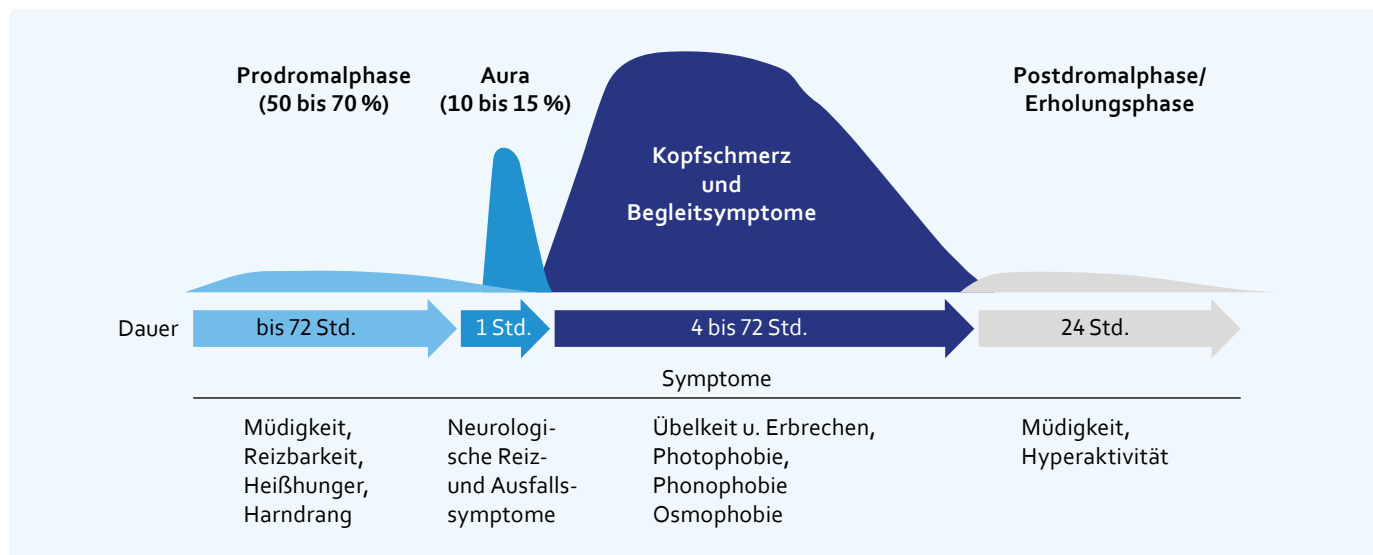
der grundsätzliche Charakter der Migräne als chronische Erkrankung, die meist in Jugend oder Kindheit beginnt und viele Betroffene über Jahrzehnte und teilweise auch lebenslang begleitet.

Menstruelle Migräne

Die menstruelle Migräne bezeichnet Attacken, die ausschließlich im zeitlichen Zusammenhang mit der Menstruation auftreten. Auslöser ist wahrscheinlich der perimenstruelle Östrogenabfall. Die Attacken sind im Vergleich zu nicht menstruellen länger, häufig schwerer und sprechen schlechter auf die Akuttherapie an [4].

PHASEN DER MIGRÄNEATTACKE

Die Migräneattacke verläuft typischerweise in mehreren, klinisch unterscheidbaren Phasen (■ **Abb. 1**) [5]. Die Prodromalphase tritt bei einem erheblichen Anteil der Betroffenen ein bis zwei Tage vor Attackenbeginn auf, mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Reizbarkeit, Heißhunger und vermehrtem Harndrang; viele Betroffene können den Beginn einer Attacke auf dieser Grundlage relativ zuverlässig voraussagen. Die Aura tritt bei ca. 20 % der Betroffenen auf und geht in der Regel den Kopfschmerzen voraus. Die Kopfschmerzphase dauert unbehandelt vier bis 72 Stunden und ist typischerweise gekennzeichnet durch zumeist einseitige, pulsierende Schmerzen mittlerer bis starker Intensität, die sich durch körperliche Aktivität verstärken. Begleitend treten Übelkeit, teilweise Erbrechen und/oder Photo- und Phonophobie auf. In der Postdromalphase berichten viele Betroffene am Folgetag über kognitive Beeinträchtigung, Benommenheit oder Abgeschlagenheit; ein kleinerer Teil beschreibt demgegenüber eine Phase gesteigerter Leistungsfähigkeit nach Abklingen der Attacke [6].



VARIABILITÄT DER MIGRÄNEATTACKEN

Migräneattacken weisen bei Patienten sowohl interindividuell als auch intraindividuell eine erhebliche Variabilität auf. Patienten erleben Attacken mit und ohne Aura, mit unterschiedlicher Schwere und unterschiedlicher klinischer Ausprägung [6]. Für die Therapieplanung sind die folgenden Charakteristika besonders relevant:

Geschwindigkeit der Attackenentwicklung

Attacken können perakut einsetzen, etwa mit Erwachen aus dem Schlaf bei bereits maximaler Schmerzintensität, mit plötzlichem Auftreten voller Schmerzintensität ohne vorausgehende Ankündigung im Tagesverlauf oder sich langsam aufbauen,

Abbildung 1

Phasen einer Migräneattacke; modifiziert nach [5]

beispielsweise beginnend mit initialen Nackenschmerzen über mehrere Stunden. Bei langsamem Beginn besteht häufig für die Patienten eine Unsicherheit, ob es sich tatsächlich um eine Migräneattacke handelt; bei Attacken mit Aura dient diese als klares Signal des Attackenbeginns. Die Geschwindigkeit der Attackenentwicklung hat unmittelbare Konsequenzen für die Wahl der Akuttherapie [6].

Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den charakteristischen Begleitsymptomen der Migräneattacke. Pharmakokinetische Untersuchungen legen nahe, dass die Resorption oral applizierter Akutmedikation während einer Migräneattacke verzögert sein kann, als Ursache wird u. a. eine gestörte Magenperistaltik angenommen. Hieraus ergibt sich eine unmittelbare Konsequenz für die Wahl der Applikationsform: Bei ausgeprägter Übelkeit oder Erbrechen sollte frühzeitig auf nicht orale Darreichungsformen (subkutan, nasal, rektal) ausgewichen werden, um eine zuverlässige Wirkstoffaufnahme sicherzustellen. Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon sind zur Behandlung der vegetativen Begleitsymptome wirksam [7].

Allodynie und kutane Sensibilisierung

Klinisch zeigt sich die Allodynie als gesteigerte Schmerzempfindlichkeit gegenüber alltäglichen nicht schmerzhaften Reizen wie Duschen oder Haarekämmen [8]. Auch periinterventionelle Schmerzhaftigkeit, etwa bei Botulinumtoxin-Injektionen während einer aktiven Attacke, ist Ausdruck dieser Sensibilisierung. Viele Betroffene zeigen jedoch keine Allodynie und tolerieren Berührungen am Körper während der Attacke unverändert.

Wiederkehrkopfschmerz

Nach initial wirksamer Akuttherapie kann der Kopfschmerz innerhalb von zwei bis 24 Stunden erneut auftreten. Dieses Phänomen wird als Wiederkehrkopfschmerz bezeichnet und ist definiert als Verschlechterung von zuvor erreichter Kopfschmerzfreiheit oder leichtem Kopfschmerz auf eine mittelschwere oder schwere Schmerzintensität. Die Häufigkeit liegt nach oraler Triptan-Gabe bei 15 bis 40 %. Triptane mit längerer Halbwertszeit wie Frovatriptan und Naratriptan weisen tendenziell geringere Recurrence-Raten auf, bei jedoch geringerer initialer Wirksamkeit [7].

Auraformen

Die Aura tritt bei etwa einem Drittel der Migränebetroffenen auf und ist klinisch außerordentlich vielgestaltig. Charakteristisch ist nicht das einzelne Symptom, sondern der zeitliche Verlauf: Aurasymptome entwickeln sich typischerweise über mindestens fünf Minuten graduell, halten zwischen fünf und 60 Minuten an und klingen anschließend vollständig ab. Am häufigsten ist die visuelle Aura mit über das Gesichtsfeld wandernden Flimmerskotomen, Zickzacklinien (Fortifikationspektren) und nachfolgender Gesichtsfeldeinengung; sie betrifft etwa 90 % der Patienten mit Aura. Sensible Auren, die zweithäufigste Form, manifestieren sich als langsam ausbreitende Parästhesien, typischerweise einer Hand entlang bis zur perioralen Region wandernd (cheiro-orale Verteilung). Sprachstörungen, meist als aphasische Symptomatik mit Wortfindungsstörungen oder Dysarthrie, treten seltener auf. Motorische Auren mit hemiparetischer Symptomatik definieren die seltene hemiplegische Migräne und werden in der ICHD-3 als eigenständige Entität geführt. Auren mit den Hirnstamm betreffenden Symptomen (Vertigo, Dysarthrie, Tinnitus, Hypakusis, Doppelbilder, Ataxie, eingeschränktes Bewusstsein) werden als Migräne mit Hirnstammaura klassifiziert [7]. Eine Aura kann in seltenen Fällen ohne nachfolgenden Kopfschmerz auftreten (isolierte Aura, „typical aura without headache“); diese Variante wird häufiger im höheren Lebensalter beobachtet. Ebenfalls selten ist die prolongierte Aura, bei der einzelne oder mehrere Aurasymptome

tome über mehr als 60 Minuten anhalten. Beide Formen sind klinisch von besonderer Bedeutung, da sie häufig Anlass für eine notfallmäßige Vorstellung sind: Die Abgrenzung gegenüber zerebrovaskulären Differenzialdiagnosen, insbesondere transitorischer ischämischer Attacke und ischämischem Insult, ist gelegentlich schwierig; charakteristischerweise zeigt die Migräneaura eine Ausbreitung über die Zeit (z. B. Ausbreitung des Flimmerskots über mehrere Minuten) in Abgrenzung zum schlagartigen Auftreten der Symptome bei der zerebralen Ischämie, so dass meist keine weiterführende Diagnostik erforderlich ist [6].

DIAGNOSTIK UND INDIKATIONEN FÜR EINE BILDGEBUNG

Bei typischer Anamnese, charakteristischer Symptomatik und unauffälliger klinisch-neurologischer Untersuchung, wie sie bei allen primären Kopfschmerzkrankungen zu erwarten ist, ist eine apparative Zusatzdiagnostik nicht zwingend erforderlich. Eine kraniale Magnetresonanztomografie (MRT) ist nicht obligater Bestandteil der Migränediagnostik [7]. Bildgebung ist indiziert, sobald atypische Konstellationen vorliegen. Hierzu zählen:

- Auffälliger klinisch-neurologischer Untersuchungsbefund,
- Erstmanifestation einer Migräne in einem ungewöhnlichen Lebensalter, etwa bei Patienten über 50 Jahren mit neu aufgetretenen Kopfschmerzen, da sich die Migräne überwiegend im Jugend- und jungen Erwachsenenalter manifestiert,
- Erstmanifestation einer Aura, wenn differenzialdiagnostisch zerebrovaskuläre Ereignisse einschließlich einer Vertebraldissektion in Betracht zu ziehen sind,
- perakuter Schmerzbeginn („thunderclap headache“) mit Verdacht auf Subarachnoidalblutung,
- Verstärkung durch Valsalva-Manöver,
- Veränderungen im Krankheitsverlauf, rasche Chronifizierung ohne erkennbaren Auslöser, Unwirksamkeit der bisherigen Medikation;
- bei Patienten mit langjährig etablierter, stereotyper Aurasymptomatik und unauffälligem neurologischen Untersuchungsbefund ist eine Bildgebung nicht zwingend erforderlich [7].

Differenzialdiagnostische Abgrenzung sekundärer Kopfschmerzen

Bei Menschen mit Migräne können auch Kopfschmerzen anderer Ursache migräneähnlich verlaufen, beispielsweise bei einer COVID-19-Erkrankung, einem Post-COVID-Syndrom oder nach einem Schädel-Hirn-Trauma. Die vorhandene Veranlagung zur Migräne scheint die Ausprägung solcher Kopfschmerzen zu begünstigen, wodurch sie sich klinisch nur schwer voneinander unterscheiden lassen. Wichtig ist: Eine bestehende Migräne schließt gefährliche Ursachen akuter Kopfschmerzen wie eine Subarachnoidalblutung nicht aus. Bei plötzlich einsetzendem Kopfschmerz, ungewöhnlicher klinischer Präsentation oder Abweichung vom bisherigen Attackenmuster ist eine weiterführende Diagnostik indiziert. Schlaganfälle können mit Kopfschmerzen einhergehen, die jedoch aus neurologischer Sicht selten das im Vordergrund stehende Leitsymptom darstellen [7].

PATHOPHYSIOLOGIE

Genetische Grundlage

Die Migräne ist eine komplexe genetisch determinierte Erkrankung. Ihre Manifestation setzt eine genetische Disposition voraus, wobei zahlreiche Risikogene zusammenwirken und vermutlich auch unterschiedliche klinische Ausprägungen bedingen. Die genetische Konstellation bestimmt die individuelle Schwelle für die Auslösung einer Attacke: Bei niedriger Schwelle treten Attacken be-

reits durch geringe Triggerreize oder spontan auf, während bei hoher Schwelle stärkere Auslöser erforderlich sind [9]. Die Einordnung als organische, mit einer Funktionsstörung des Gehirns einhergehende Erkrankung mit definierter Pathophysiologie ist relevant für die Patientenedukation und -aufklärung: Sie nimmt den Betroffenen das Gefühl persönlicher Verantwortung für das Auftreten und eröffnet zugleich einen Spielraum für Maßnahmen zur Verbesserung des Krankheitsverlaufes. Lebensstilfaktoren und Umweltfaktoren, wie z. B. unregelmäßiger Schlaf, Stress, die hormonelle Situation und psychische Belastungen, aber auch Wetterumschwünge oder Luftverschmutzung nehmen dann Einfluss auf die Attackenhäufigkeit.

Schmerzempfindliche Strukturen und trigeminovaskuläres System

Die schmerzempfindlichen Strukturen des Gehirns beschränken sich auf die Meningen mit den meningealen Gefäßen, die durch die Dura mater verlaufen; das übrige Hirnparenchym ist schmerzunempfindlich. Die meningealen Gefäße werden durch trigeminovaskuläre Endigungen des Nervus trigeminus innerviert. Über das Ganglion trigeminale erfolgt die Signalweiterleitung zu sekundären trigeminalen Neuronen, von dort über den Thalamus zum Kortex (■ Abb. 2) [10].

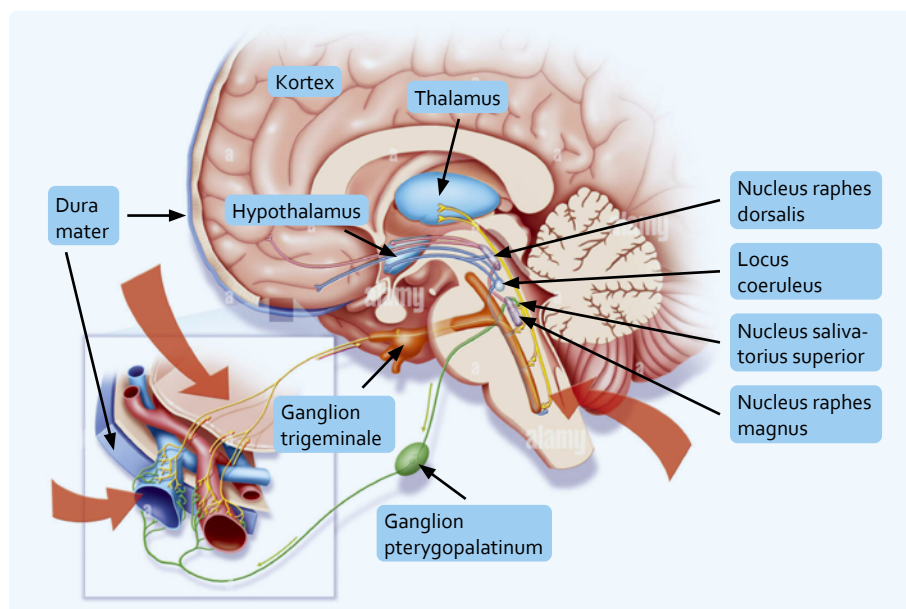


Abbildung 2

Migränepathophysiologie: schematische Darstellung der schmerzempfindlichen Strukturen sowie der Verschaltung des trigeminovaskulären Systems über das Ganglion trigeminale, den Thalamus und absteigende modulatorische Hirnstammkerne (Locus coeruleus, dorsaler und magnus Raphekern); modifiziert nach [10]

Lange galt eine Vasodilatation der meningealen Gefäße als Ursache der Schmerzentstehung. Nach aktuellem Verständnis ist die Pathophysiologie komplexer: Die Initiierung der Kopfschmerzphase wird einem Signal aus übergeordneten zentralen Strukturen (Hypothalamus) zugeschrieben, das auf den Hirnstamm projiziert wird. Die Aktivierung des trigeminovaskulären Systems mit konsekutiver Vasodilatation erfolgt nachgeschaltet. Im Rahmen dieser Aktivierung kommt es zur Freisetzung verschiedener vasoaktiver und proinflammatorischer Neuropeptide aus den perivaskulären trigeminalen Nervenendigungen, die zusammen das Bild einer sterilen neurogenen Entzündung erzeugen. Zu den zentralen Mediatoren zählen „calcitonin gene-related peptide“ (CGRP), „pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide“ (PACAP), Substanz P, Neurokinin A sowie das vasoaktive intestinale Peptid (VIP); auch Stickstoffmonoxid spielt als nachgeschalteter Signalmolekül eine wichtige Rolle und kann experimentell Migräneattacken auslösen. Unter diesen Peptiden hat sich CGRP als therapeutisch besonders wichtig erwiesen. Während einer Migräneattacke steigt die Freisetzung von CGRP an. CGRP lässt sich pharmakologisch hemmen – entweder durch monoklonale Antikörper gegen CGRP selbst oder gegen seinen Rezeptor, oder durch Rezeptorantagonisten, sogenannte Gepante. Diese Hemmung wirkt sowohl in der Akuttherapie als auch in der

Vorbeugung von Migräne. Zunehmend rückt zusätzlich PACAP als eigenständiges therapeutisches Ziel in den Fokus, mit ersten klinischen Daten zu Antikörpern gegen den PAC1 (first procaspase activating compound)-Rezeptor sowie das Peptid selbst [11].

„Calcitonin gene-related peptide“

CGRP wirkt einerseits als potenter Vasodilatator, andererseits als zentraler Neurotransmitter bei der Übertragung des Schmerzsignals von primären auf sekundären trigeminalen Neuronen [12]. Seit den 1990er-Jahren ist belegt, dass CGRP während einer akuten Migräneattacke ausgeschüttet wird und in der Vena jugularis externa nachweisbar ist. Eine erfolgreiche Attackenkupierung, etwa durch Sumatriptan, führt zu einem Abfall des CGRP-Spiegels (■ **Abb. 3**) [13]. Diese Befunde haben CGRP als pharmakologisches Zielmolekül etabliert. Klinisch relevant ist sowohl die vasodilatatorische Wirkung als auch die Funktion in der Schmerzsignaltransduktion.

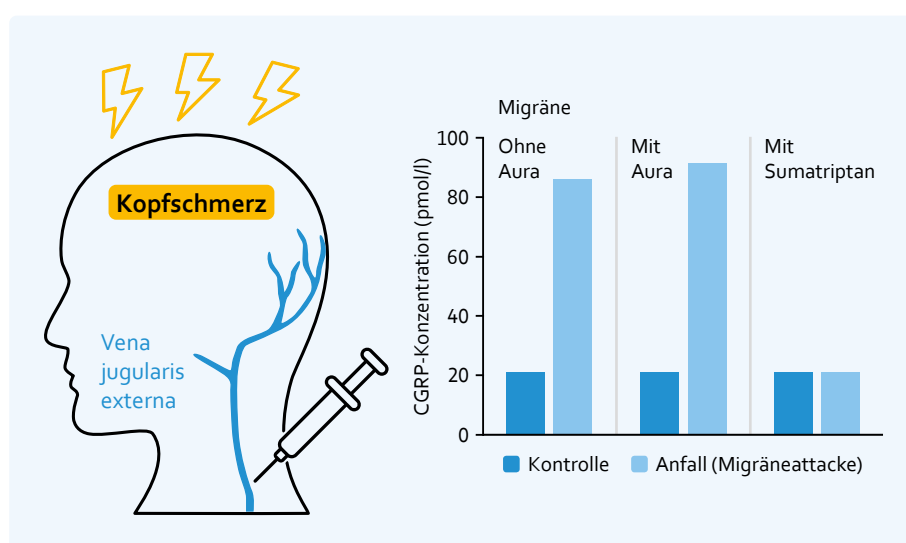


Abbildung 3

CGRP in der Migräneattacke. Links: Schema der Blutentnahme aus der Vena jugularis externa zur Bestimmung der CGRP-Konzentration. Rechts: CGRP-Spiegel (pmol/l) im Kontrollzustand und während der Attacke bei Migräne ohne Aura, mit Aura sowie nach erfolgreicher Sumatriptan-Therapie; modifiziert nach [13]

Abkürzung
CGRP = calcitonin gene-related peptide

Klinik und Pathophysiologie der Aura

Pathophysiologisch liegt allen Aurasymptomen eine kortikale „cortical spreading depression“ (CSD) zugrunde [14]. Diese Erregungswelle breitet sich mit einer Geschwindigkeit von etwa 3 mm pro Minute über den Kortex aus und ist durch eine initiale neuronale Übererregbarkeit, klinisch korrespondierend mit Positivsymptomen wie Flimmerskotomen oder Parästhesien, sowie eine nachfolgende Untererregbarkeit mit entsprechenden Negativsymptomen (Skotomen, Hypästhesien) charakterisiert. In der Phase der Untererregbarkeit besteht eine Hypoperfusion des betroffenen Kortexareals. Die Lokalisation der „spreading depolarization“ bestimmt die Symptomatik: Eine Ausbreitung vom okzipitalen Kortex erzeugt visuelle Symptome, eine Beteiligung des somatosensiblen Kortex sensible Auren, eine Beteiligung sprachrelevanter Areale aphasische Symptome. Die diagnostische Bedeutung dieser phänomenologischen Breite liegt in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber zerebrovaskulären Ereignissen: Eine atypische Aura, insbesondere mit motorischen oder Hirnstammsymptomen, ungewöhnlich langer Dauer oder erstmaligem Auftreten im höheren Lebensalter, erfordert eine apparative Abklärung zum Ausschluss einer transitorischen ischämischen Attacke oder eines ischämischen Infarkts. Die typischerweise langsame, über Minuten fortschreitende Symptomentwicklung und die Sequenzialität mehrerer Aurasymptome unterscheiden die Migräneaura klinisch vom abrupten Symptombeginn einer zerebralen Ischämie. In der Akutsituation ist diese Abgrenzung jedoch oft nicht eindeutig möglich. Für die Patientenaufklärung bleibt zentral, dass das Aurasymptom, unabhängig von seiner phänomenologischen Ausprägung, nicht im Auge, in

der Hand oder einem peripheren Organ entsteht, sondern als elektrisches Phänomen im Kortex. Es ist als solches selbstlimitierend und harmlos, kann jedoch erheblich zur Verunsicherung beitragen, insbesondere bei nicht visuellen Manifestationen, die häufig als Schlaganfall fehlgedeutet werden.

AKUTTHERAPIE DER MIGRÄNEATTACKE

Grundprinzipien und häufige Fehler

In der Sprechstunde äußern Patienten gelegentlich, sie nähmen routinemäßig ein beliebiges Präparat, ohne dass dies eine ausreichende Wirkung erziele. Ein solches Vorgehen ist nicht zielführend und sollte hinterfragt werden. Die Akutmedikation muss immer aktiv exploriert werden, da rezeptfreie Analgetika oder Triptane in der Verordnungsdokumentation nicht erscheinen. Allein aus dem Verordnungsverhalten, etwa dem regelmäßigen Bezug von Triptan-Tabletten, lässt sich die reale Akuttherapie nicht rekonstruieren, da auch häufig zusätzlich nicht verschreibungspflichtige Schmerzmittel zum Einsatz kommen. Wiederkehrende Probleme in der Akuttherapie sind: zu geringe Dosis aus Angst vor Nebenwirkungen, zu späte Einnahme, Einnahme als Vorbeugung in Erwartung einer Migräneattacke sowie inadäquate Applikationsform. Eine korrekte Anwendung umfasst die individuelle Substanzauswahl, die frühzeitige Einnahme, eine ausreichend hohe Dosierung, insbesondere bei konventionellen Analgetika, eine parenterale Applikation bei ausgeprägter Übelkeit oder Erbrechen. Als Basismaßnahmen kommen die Reizabschirmung (Rückzug, Einlegen einer Pause) hinzu. Außerdem sollten die Patienten über die Einnahmehäufigkeit als Risikofaktor einer Chronifizierung informiert werden, als Faustregel kann gelten, dass Akutmedikamente zur Migränebehandlung nicht mehr als drei Tage hintereinander und nicht mehr als zehn Tage pro Monat eingenommen werden sollten [7]. Bei häufigen Migräneattacken oder Migräneattacken mit ausgeprägten Beschwerden sollte eine Edukation über nicht medikamentöse Vorbeugung, Verhaltensmodifikation und eine medikamentöse Migränephylaxe angeboten werden.

Risiken der Unterbehandlung

Eine unzureichende Akuttherapie ist mit relevanten Risiken verbunden. Eine Studie aus dem Jahr 2015 mit 5600 eingeschlossenen Patienten untersuchte den Zusammenhang zwischen Ansprechen auf die Akutmedikation und Chronifizierungsrisiko [15].

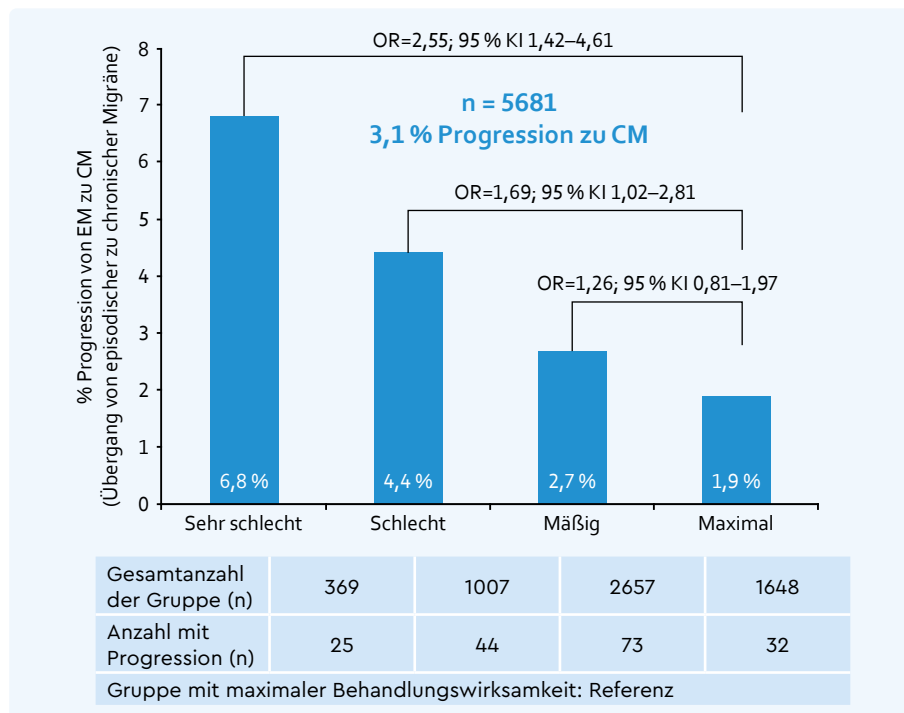
Risiken unzureichender Akuttherapie

Eine unzureichend wirksame oder zu spät eingesetzte Akuttherapie birgt mehrere miteinander verknüpfte Risiken:

- Zunahme der Attackenfrequenz mit Gefahr der Chronifizierung
- Entwicklung eines Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes (MOH)
- Reduzierte Lebensqualität mit Beeinträchtigung im Alltag und Beruf
- Eskalierender Medikamenteneinsatz durch wiederholte, ineffektive Einnahmen

Insgesamt entwickelten 3,1 % der Teilnehmenden im Beobachtungszeitraum eine chronische Migräne. Bei sehr schlechtem Ansprechen auf die Akuttherapie lag die Übergangsrate von der episodischen zur chronischen Migräne bei 6,8 %, bei sehr gutem Ansprechen bei lediglich 1,9 %; das Chronifizierungsrisiko war damit um den Faktor 2,5 erhöht ( **Abb. 4**). Dieser Zusammenhang war unabhängig von der Substanzklasse der eingesetzten Akutmedikation.

Pathophysiologisch wird die Chronifizierung mit einer zunehmenden zentralen Sensibilisierung in Verbindung gebracht: Häufige Attacken erhöhen die Empfindlichkeit zentralnervöser Strukturen und senken die Schwelle für weitere Attacken.

**Abbildung 4**

Unzureichende Akutmedikation als Risikofaktor einer Chronifizierung, Übergangsraten von der episodischen zur chronischen Migräne (% Progression) in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Akutmedikation; modifiziert nach [15]

Abkürzungen

EM = Episodische Migräne

CM = Chronische Migräne

OR = Odds Ratio

95 %-KI = 95%iges Konfidenzintervall

Daraus entsteht ein Teufelskreis aus unzureichender Akuttherapie, zunehmender Attackenfrequenz, vermehrtem Medikamenteneinsatz und schließlich einem Medikamentenübergebrauch. Ein Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch nach den ICHD-3-Kriterien liegt vor, wenn an mindestens zehn Tagen pro Monat Akutmedikamente eingenommen werden und gleichzeitig an mindestens 15 Tagen monatlich Kopfschmerzen bestehen. Er stellt einen weiteren erheblichen Chronifizierungsfaktor dar [16]. Hinzu kommt die deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität: Eine effektive Schmerzreduktion innerhalb von zwei Stunden ermöglicht meist die Fortführung von Alltag und Beruf, während eine inkomplette Wirkung oft mit erheblicher Beeinträchtigung einhergeht. Die Nichtbehandlung beeinträchtigender Attacken stellt somit ein eigenständiges Risiko dar. Leichte, kurz dauernde Attacken erfordern hingegen nicht zwingend eine medikamentöse Behandlung.

Allgemeinmaßnahmen und Lebensstilfaktoren

Allgemeinmaßnahmen wie regelmäßige Nahrungsaufnahme, ausreichende Hydratation und regelmäßige körperliche Aktivität dienen der Vermeidung von Triggerfaktoren, denn Hunger und Dehydratation sind etablierte Trigger [17]. Koffein nimmt eine ambivalente Stellung ein. Es ist Bestandteil zahlreicher Mischanalgetika und kann eine additive analgetische Wirkung entfalten sowie die Resorption verbessern. Klinisch relevant ist zudem der Koffeinentzugskopfschmerz, der bei regelmäßigem Konsum nach plötzlichem Verzicht auftritt und sich durch Koffeinzufuhr bessert. Eine alleinige Behandlung einer manifesten Migräne mit Kaffee gelingt jedoch nur in Ausnahmefällen. Patienten in spezialisierter Versorgung haben dieses Stadium in der Regel überschritten [18].

Konventionelle Analgetika

Die Akuttherapie leichter und mittelschwerer Migräneattacken stützt sich auf Analgetika und nicht steroidale Antirheumatika (NSAR); diese sollten frühzeitig in der Kopfschmerzphase und in ausreichend hoher Dosierung eingesetzt werden, da die Wirksamkeit mit dem Einnahmezeitpunkt korreliert [7]. Am besten belegt ist die Wirksamkeit für Acetylsalicylsäure (ASS) 1000 mg in löslicher Form zur beschleunigten Resorption und Ibuprofen 400 mg als Wirkstoffe der ersten Wahl. Für Ibuprofen besteht zwischen 400 mg und 600 mg eine flache Dosis-Wirkungskurve, sodass eine Dosissteigerung über 400 mg nur einen begrenzten Zusatznutzen bringt.

Weitere wirksame NSAR sind Diclofenac-Kalium 50 bis 100 mg (bevorzugt als rasch resorbierbare Galenik), Naproxen 500 mg sowie die seit 2025 verfügbare lösliche Form von Celecoxib 120 mg. Die fixe Kombination aus ASS, Paracetamol und Koffein (zwei Tabletten der zugelassenen Kombinationspräparate) ist ebenfalls wirksam und kann insbesondere bei Patienten eingesetzt werden, die auf Monoanalgetika unzureichend ansprechen. Zu beachten ist die niedrigere Schwelle für die Entstehung eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch bei Kombinationsanalgetika oder beim Einsatz von Substanzen aus verschiedenen Wirkstoffgruppen (≥ 10 Einnahmetage/Monat versus ≥ 15 Tage/Monat bei Monoanalgetika) [7]. Bei Kontraindikationen gegen NSAR können Paracetamol 1000 mg oder Metamizol 1000 mg als Ausweichsubstanzen eingesetzt werden. Die Evidenzlage für Paracetamol als Monotherapie ist allerdings begrenzt, die NNT (number needed to treat) für Schmerzfreiheit nach zwei Stunden liegt mit etwa 12 deutlich über der für andere Analgetika [7]. Bei der Auswahl zwischen den NSAR sind die substanzspezifischen Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen, insbesondere das gastrointestinale Risiko. Celecoxib als selektiver COX(Cyclooxygenase)-2-Hemmer weist hier ein günstigeres Profil auf als die nicht selektiven NSAR. Bei einer Einnahmefrequenz von ein- bis zweimal monatlich ist das gastrointestinale Risiko grundsätzlich gering und für die Substanzauswahl meist nicht ausschlaggebend, bei häufigerer Einnahme oder bestehenden Risikofaktoren (Alter, Ulkus-Anamnese, Antikoagulation) ist eine Risikoabwägung erforderlich. Opioidanalgetika sollen in der Akuttherapie der Migräne nicht eingesetzt werden [7].

TRIPTANE

Stellenwert gegenüber konventionellen Analgetika

Patienten stufen Triptane häufig als „starke“ und damit potenziell gefährliche Medikamente ein und greifen zunächst zu einem konventionellen Analgetikum wie Ibuprofen, bevor sie bei unzureichender Wirkung doch zum Triptan wechseln. Diese Zurückhaltung ist nicht gerechtfertigt. Triptane sind seit Anfang der 1990er-Jahre verfügbar und in Sicherheit und Verträglichkeit umfassend dokumentiert [19]. Patienten beschreiben unter Triptan-Wirkung gelegentlich ein vorübergehendes Druck- oder Engegefühl in der Brust sowie ein Wärme- oder Schweregefühl. Diese Empfindungen sind harmlose pharmakologische Begleiterscheinungen und kein Grund zum Therapieabbruch. Bei einem regelhaft erst nach zweistündiger erfolgloser Analgetikaeinnahme erfolgenden Triptan-Einsatz ist der Zwischenschritt zu überspringen, bei zuverlässiger Wirkung von 400 mg Ibuprofen besteht hingegen kein Anlass zur Umstellung.

Verfügbare Substanzen und ihre Eigenschaften

Die erste klinische Anwendung von Sumatriptan bei Migräne wurde 1988 publiziert und erfolgte intravenös in einer Dosierung von 2 mg [20]. Trotz der seither eingeführten oralen, nasalen und subkutanen Substanzen bleibt die Triptan-Verordnungsquote in Deutschland niedrig. Die ursprünglich hohen Kosten stellen heute insbesondere bei den oralen Darreichungsformen, die nahezu alle generisch verfügbar sind, kein relevantes Argument mehr dar. In Deutschland sind alle Triptane verfügbar und verordnungsfähig [7]. In Deutschland stehen sieben Triptan-Substanzen zur Verfügung, die sich pharmakokinetisch nach ihrem Wirkprofil in drei Gruppen einteilen lassen:

- Schnelles Wirkprofil: subkutanes Sumatriptan (Mittel der Wahl bei schweren Attacken mit raschem Beginn und ausgeprägter Begleitsymptomatik), Zolmitriptan-Nasenspray, Eletriptan oral (40 mg mit guter Datenlage; 80 mg zugelassen, als 40-mg-Tablette verfügbar) und Rizatriptan oral als Filmtablette, da die Schmelztablette einen deutlich langsameren Wirkeintritt aufweist.

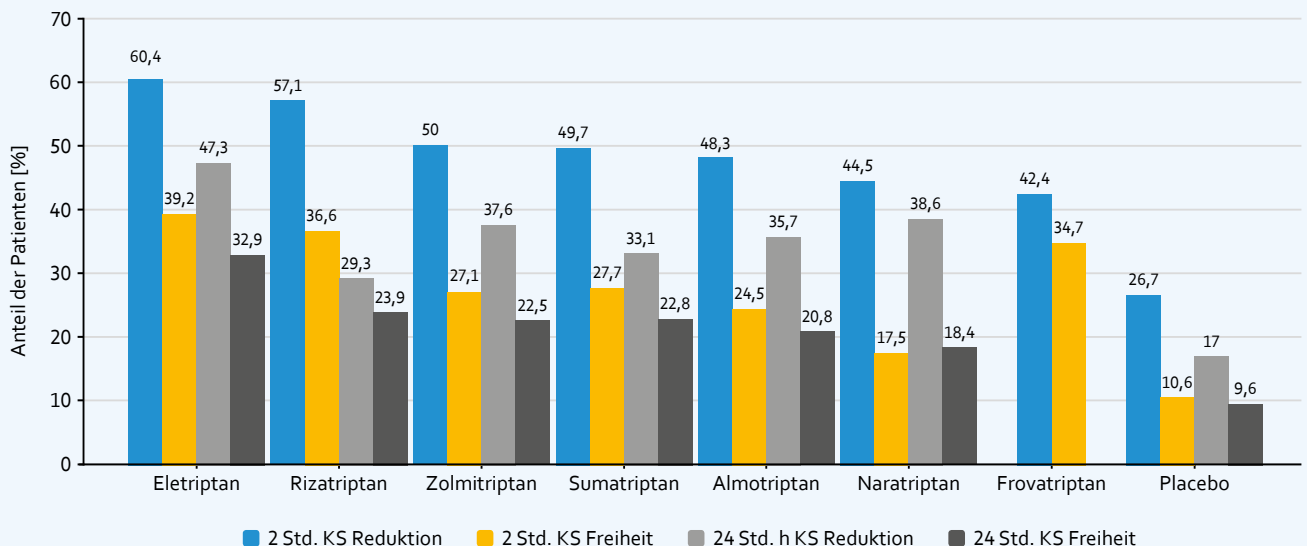
- Mittleres Wirkprofil: Sumatriptan oral (50 oder 100 mg), Zolmitriptan oral (2,5 oder 5 mg) und Almotriptan oral (12,5 mg)
- Langsames Wirkprofil mit langer Wirkdauer: Naratriptan und Frovatriptan. Während die übrigen Triptane Halbwertszeiten von zwei bis vier Stunden aufweisen, wirken diese mit Halbwertszeiten von sechs bis 26 Stunden deutlich länger, fluten jedoch langsamer an. Sie eignen sich für Patienten mit langsam aufbauenden, leicht bis mittelschwer ausgeprägten Attacken, bei denen das Wirkmaximum mit der voll ausgeprägten Attacke zusammenfällt; bei schweren Attacken sind sie aufgrund der geringeren Potenz, insbesondere von Naratriptan, weniger geeignet [7].

Vergleich der Triptane untereinander

In direkten Vergleichen der oralen Triptane unter Standarddosierung zeigt sich in einer Netzwerkmetaanalyse eine Hierarchie hinsichtlich der Wirksamkeit. Eletriptan 40 mg erreicht mit etwa 39 % die höchsten Raten an Schmerzf়reiheit nach zwei Stunden, gefolgt von Rizatriptan 10 mg (37 %); Sumatriptan 100 mg, Zolmitriptan 5 mg und Almotriptan 12,5 mg liegen mit Werten zwischen 25 und 28 % im mittleren Bereich, Naratriptan 2,5 mg zeigt mit rund 18 % die geringste Wirksamkeit (■ **Abb. 5**) [21]. Besonders deutlich ist die Überlegenheit von Eletriptan für die anhaltende Schmerzf়reiheit über 24 Stunden, wobei es mit etwa 33 % alle übrigen Triptane (18 bis 24 %) deutlich übertrifft. Hinsichtlich der Begleitsymptome Übelkeit und Benommenheit fanden sich in vergleichenden Analysen nur geringe, statistisch meist nicht signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen. Die wirksamste und am schnellsten anflutende Therapieoption bleibt subkutanes Sumatriptan. Diese Applikationsform ist Mittel der Wahl bei schweren Attacken mit raschem Beginn und ausgeprägter Begleitsymptomatik.

Abbildung 5

Vergleichende Wirksamkeit oraler Triptane unter Standarddosierung. Anteil der Patienten mit Kopfschmerz-(KS-)Reduktion und Schmerzf়reiheit nach zwei und 24 Stunden für Eletriptan 40 mg, Rizatriptan 10 mg, Zolmitriptan 5 mg, Sumatriptan 100 mg, Almotriptan 12,5 mg, Naratriptan 2,5 mg und Frovatriptan 2,5 mg im Vergleich zu Placebo; modifiziert nach [21]



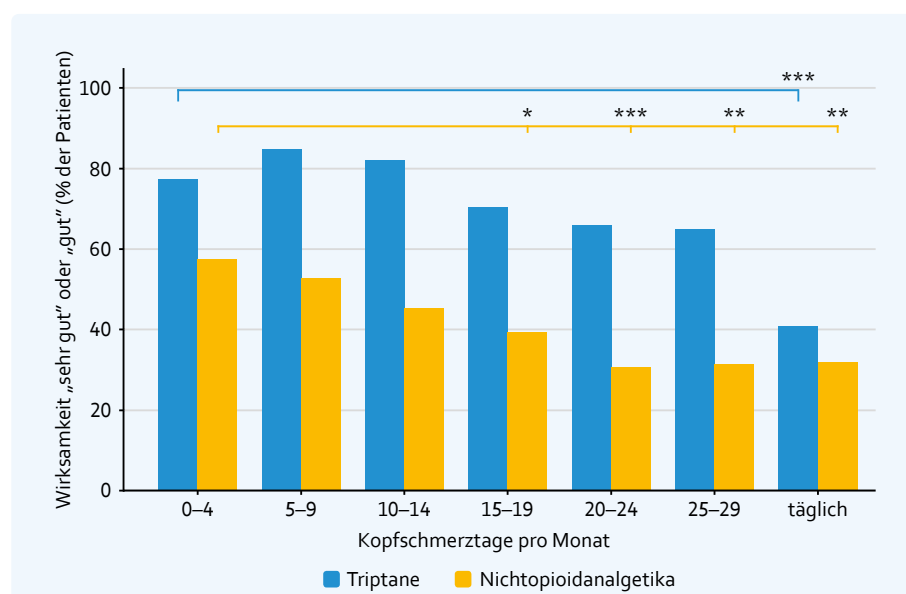
Triptane im Vergleich zu Nichtopioidanalgetika

Im direkten Vergleich mit Nichtopioidanalgetika und NSAR sind Triptane für den Endpunkt Schmerzf়reiheit nach zwei Stunden überlegen, für den weniger strengen Endpunkt der Kopfschmerzreduktion nach zwei Stunden bestehen hingegen nur geringe Unterschiede. Diese Hierarchie spiegelt sich auch in der Versorgungsrealität wider: In einer Auswertung des DMKG-Kopfschmerzregisters mit >2000 Migränebetroffenen bewerteten 75,4 % der Patienten die Wirksamkeit ihrer Triptan-Therapie als gut oder sehr gut, gegenüber lediglich 43,6 % für Nichtopioidanalgetika.

Die Verträglichkeit wurde für beide Substanzklassen ähnlich häufig (rund drei Viertel) als gut oder sehr gut eingestuft, wobei die Patientenzufriedenheit stärker durch die Wirksamkeit als durch die Verträglichkeit bestimmt wurde [22]. Bemerkenswert ist der deutliche Wirksamkeitsverlust mit zunehmender Kopfschmerzfrequenz: Während Triptane bei niedriger Frequenz (bis neun Kopfschmerztagen pro Monat) noch von rund 80 % der Betroffenen als gut bis sehr gut wirksam eingestuft werden, fällt dieser Anteil bei täglichen Kopfschmerzen auf etwa 40 %, für andere Nichtopioidanalgetika sinkt er von rund 55 % auf etwa 30 %. Bei sehr hohen Kopfschmerzfrequenzen gleicht sich die Wirksamkeit beider Substanzklassen weitgehend an (■ Abb. 6) [22]. Dieser Befund unterstreicht die klinische Bedeutung einer rechtzeitigen prophylaktischen Behandlung, bevor durch zunehmende Attackenfrequenz die Akuttherapie an Effektivität verliert. Er weist zudem auf den engen Zusammenhang von Attackenfrequenz, Medikamentenübergebrauch und Akuttherapieversagen hin.

Abbildung 6

Wirksamkeit akuter Migränemedikation in Abhängigkeit von der Kopfschmerzhäufigkeit. Anteil der Patienten, die die Wirksamkeit ihrer Akutmedikation auf einer 6-Punkte-Likert-Skala als „sehr gut“ oder „gut“ einstufen, stratifiziert nach Kopfschmerztagen pro Monat. Die Wirksamkeit nimmt mit zunehmender Kopfschmerzfrequenz sowohl für Triptane als auch für Nichtopioidanalgetika signifikant ab; bei sehr hoher Frequenz gleichen sich die Werte beider Substanzklassen an; modifiziert nach [22]



Erläuterung:
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Bei etwa 60 % der NSAR-Non-Responder sind Triptane wirksam, sodass das Versagen einer NSAR-Therapie eher eine Indikation als ein Argument gegen einen Triptan-Einsatz darstellt. Die Fixkombination aus 85 mg Sumatriptan und 500 mg Naproxen ist gegenüber den Einzelsubstanzen in Monotherapie jeweils überlegen, sowohl hinsichtlich der Schmerzfreiheit nach zwei Stunden als auch im Hinblick auf die anhaltende Schmerzfreiheit bis 24 Stunden, bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil. Die neueren oralen Substanzen Rimegepant 75 mg (CGRP-Rezeptorantagonist) und Lasmiditan (5-HT_{1F}-Agonist) schnitten in indirekten Vergleichen tendenziell schlechter ab als die wirksamsten Triptane und stellen primär eine Option bei Kontraindikationen, Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit gegenüber Triptanen dar [7], wobei Lasmiditan nicht mehr verfügbar ist. Studiendaten geben primär die mittlere oder populationsbezogene Wirksamkeit wieder, das individuelle Ansprechen ist jedoch variabel, sodass bei Nichtansprechen auf eine Substanz der Wechsel auf eine andere Substanz innerhalb derselben oder einer anderen Klasse sinnvoll sein kann.

Subkutanes Sumatriptan: Dosierungswahl und Nebenwirkungen

Subkutanes Sumatriptan steht in den Dosierungen 3 mg und 6 mg zur Verfügung [23]. Die subkutane Applikation umgeht den Magen-Darm-Trakt und führt zu einem rasch ansteigenden Wirkspiegel. Die effektive Dosis ist deutlich geringer als bei oraler Anwendung (Standarddosis 100 mg), da oral nur ein Bruchteil resorbiert wird und der Spiegelaufbau langsamer erfolgt. Daraus resultieren die bessere Wirksamkeit der Injektion bei einer etwas höheren Nebenwirkungsrate gegenüber

der Tablette. Indikationen für die subkutane Applikation umfassen Übelkeit und Erbrechen, rasche Schmerzentstehung, frühmorgendliches Erwachen mit Migräne, schwere Attacken sowie Versagen oraler oder nasaler Applikationsformen [7]. Zwischen den beiden Dosierungen besteht keine grundsätzliche Eskalationshierarchie; die Wahl der initialen Dosis sollte individuell anhand des Patientenprofils erfolgen. Der Unterschied in der Wirksamkeit zwischen 3 mg und 6 mg s. c. ist überraschend gering, was die Bedeutung des Applikationsweges unterstreicht. Der Verträglichkeitsunterschied hingegen ist erheblich. Die 3-mg-Dosis weist in Studien Nebenwirkungsraten auf Placeboniveau auf und eignet sich insbesondere für Patienten mit Nebenwirkungsempfindlichkeit, Triptan-typischen unerwünschten Wirkungen in der Anamnese (Engegefühl, Parästhesien, ausgeprägte Müdigkeit) oder Vorbehalten gegenüber der subkutanen Applikation. Bei der 6-mg-Dosis treten gelegentlich Nebenwirkungen auf, die bei der Injektion stärker ausgeprägt sein können als bei oraler Anwendung: Druckgefühl in der Brust, vorübergehende Muskelanspannung oder das subjektive Empfinden eines durch den Körper „rauschen“ Medikamentes. Eine aktive Aufklärung über mögliche Missempfindungen kann die Verunsicherung reduzieren. Sumatriptan 6 mg subkutan stellt zeitgleich die wirksamste und schnellste Migränetherapie dar und ist indiziert bei besonders schweren oder rasch eskalierenden Attacken, bei dokumentiertem Versagen anderer Triptan-Darreichungsformen sowie bei Patienten, deren primäres Ziel eine zuverlässig vollständige Attackenkupierung ist und die das ungünstigere Nebenwirkungsprofil dafür in Kauf nehmen.

Schmelztabletten

Schmelztabletten lösen sich auf der Zunge auf und können ohne Wasser eingenommen werden. Trotz dieser Eigenschaft bieten sie bei ausgeprägter Übelkeit keinen Resorptionsvorteil gegenüber Filmtabletten, da die Resorption nicht über die Mundschleimhaut, sondern erst nach Verschlucken im Gastrointestinaltrakt erfolgt. Pharmakokinetische Daten zeigen für Rizatriptan- und Zolmitriptan-Schmelztabletten sogar eine verzögerte Anflutung im Vergleich zu den entsprechenden Filmtabletten, sodass der Wirkeintritt tendenziell etwas langsamer ist [24, 25]. Bei schweren Attacken mit raschem Anstieg sind Schmelztabletten daher meist unzureichend. Für rasches Anfluten ist die Filmtablette die geeignetere orale Darreichungsform. Indiziert sind Schmelztabletten somit primär bei Patienten mit Schluckbeschwerden sowie in Situationen, in denen kein Wasser zur Verfügung steht, etwa unterwegs oder am Arbeitsplatz. In der klinischen Praxis wird der ausgeprägte Pfefferminzgeschmack, eingesetzt zur Überdeckung des bitteren Triptan-Eigengeschmackes, von einem Teil der Patienten als unangenehm empfunden. Dies sollte bei der Verordnung angesprochen werden, da die Akzeptanz im Vorfeld nicht zuverlässig vorhergesagt werden kann.

Frühe Einnahme als zentraler Wirksamkeitsfaktor

Neben Dosis und Substanzwahl ist der Einnahmezeitpunkt der entscheidende Wirksamkeitsfaktor. Die Zulassungsstudien der Triptane wurden ursprünglich in der schweren Attacke durchgeführt, spätere Untersuchungen verglichen die frühe Einnahme in der noch leicht ausgeprägten Attacke mit der Behandlung der bereits fortgeschrittenen, schweren Attacke. Für verschiedene Triptane wurden dabei deutliche und konsistente Wirksamkeitsunterschiede zugunsten der frühen Einnahme dokumentiert: Die Raten an 2-Stunden-Schmerzfreiheit steigen je nach Substanz und Studie von 35 bis 45 % bei moderater bis schwerer Attacke auf 60 bis 75 % bei früher Einnahme im Attackenbeginn [26, 27, 28]. Patienten befinden sich diesbezüglich im Spannungsfeld zwischen Bedarfsminimierung, auch aus Sorge vor einem Medikamentenübergebrauch, und rechtzeitiger Einnahme zur maximalen Wirksamkeit. Mehrere randomisierte und offene Studien sowie systematische Übersichtsarbeiten haben die Wirksamkeit einer frühen im Vergleich zu einer späteren Triptan-Einnahme untersucht. Über verschiedene Substanzen hinweg liegen

die Schmerzfrequenzraten nach zwei Stunden bei früher Einnahme im Stadium noch leichter Schmerzen bei etwa 51 bis 84 %, während sie bei Einnahme erst im bereits moderaten bis schweren Stadium nur etwa 30 bis 54 % betragen [26–33]. Trotz der methodischen Heterogenität der zugrunde liegenden Studien bestätigt sich konsistent ein klinisch relevanter Unterschied in der Größenordnung von etwa 20 bis 30 Prozentpunkten zugunsten der frühen Einnahme. Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse den Stellenwert eines möglichst frühen Einnahmezeitpunktes in der klinischen Praxis.

Kombinationstherapie mit Antiemetika

Bei Patienten mit unzureichender Wirksamkeit der Akuttherapie auch ohne ausgeprägte Übelkeit ist eine Kombination mit einem Antiemetikum zu erwägen, da eine inadäquate Resorption Ursache der Wirkungsabschwächung sein kann. Insbesondere prokinetische Antiemetika sind günstig. Diese beschleunigen die Magenentleerung und verbessern damit gezielt die Resorption oraler Akutmedikation. Eine getrennte Einnahme im zehnminütigen Abstand ist nicht erforderlich; die simultane frühzeitige Einnahme beider Substanzen ist praktikabler und für die Patientenadhärenz vorteilhaft. Antiemetika ohne prokinetische Wirkung wie Dimenhydrinat sind in dieser Indikation nicht geeignet, da sie die Magenmotilität zusätzlich hemmen und damit der erwünschten Resorptionsverbesserung entgegenwirken; ihr Einsatz bleibt der reinen symptomatischen Behandlung von ausgeprägter Übelkeit und Erbrechen in Einzelfällen vorbehalten [7].

Wiederkehrkopfschmerz

Von Wiederkehrkopfschmerz spricht man, wenn ein Kopfschmerz auf die Einnahme einer Medikation verschwindet, dann aber wieder im Attackenverlauf zurückkehrt. Bei Neigung zu Wiederkehrkopfschmerz empfiehlt sich die Kombination eines individuell wirksamen Triptans mit einem lang wirksamen NSAR. Die beste Evidenz liegt für Naproxen (500 mg) vor [7, 34]. Die Einnahme kann direkt mit dem Triptan erfolgen oder zeitversetzt einige Stunden später bzw. erst bei Auftreten des Wiederkehrkopfschmerzes; die getrennte Gabe erlaubt eine individuelle Dosisanpassung [35]. Ein Triptan-Wechsel innerhalb einer laufenden Attacke wird hingegen nicht empfohlen. Bei Wiederkehrkopfschmerz ist eine erneute Triptan-Gabe möglich, sofern eine zuverlässige Wirksamkeit der ersten Gabe bestand und die Patienten ihre Attacken sicher einordnen können; der Mindestabstand von zwei Stunden zwischen zwei Gaben ist einzuhalten [7]. Die Häufigkeit des Wiederkehrkopfschmerzes nach Triptan-Einnahme liegt bei 15 bis 40 % [7].

Therapeutische Intervention in der Prodromalphase

Für Triptane liegen keine Wirksamkeitsbelege bei Einnahme in der Prodromalphase vor. Für Ubrogapant (in Deutschland nicht zugelassen) wurde in einer ersten Studie gezeigt, dass die Einnahme in der Prodromalphase die Begleitsymptome reduzieren und einen geringen Anteil von Attacken möglicherweise verhindern kann [36]. Klinisch relevant ist die Frage, ob durch eine Einnahme in der Prodromalphase eine Attacke tatsächlich verhindert oder lediglich zeitlich verschoben wird. Das auf 24 Stunden begrenzte Beobachtungsfenster der PRODROME-Studie lässt diese Frage offen, weitere Untersuchungen mit längerem Follow-up sind erforderlich.

Aurabehandlung und „Augenmigräne“

Der Begriff Augenmigräne ist uneinheitlich besetzt [37]. Differenzialdiagnostisch ist die retinale Migräne abzugrenzen, bei der eine Depolarisationswelle über die Retina läuft, ein sehr seltenes Phänomen mit unsicherer pathophysiologischer Validität. Häufig wird der Begriff synonym für die visuelle Aura verwendet. Eine Akuttherapie der Aura existiert nicht, eine Reduktion der Aurahäufigkeit kann durch eine geeignete Prophylaxe erreicht werden [7].

TRIPTAN-NON-RESPONSE UND NEUE SUBSTANZEN

Triptan-Resistenz: Definition und Häufigkeit

Die Europäische Kopfschmerzgesellschaft definiert eine Triptan-Resistenz als unzureichendes Ansprechen auf mindestens zwei verschiedene Triptane [38]. Auswertungen des Kopfschmerzregisters der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) mit 2284 Patienten zeigen, dass 42 % der Befragten ein Versagen mindestens eines Triptans berichten, nur 13 % erfüllen die EHF (European Headache Federation)-Definition der Triptan-Resistenz, lediglich 4 % gelten als Triptan-refraktär (Versagen von ≥ 3 Triptanen) [39]. Echte Triptan-Non-Responder sind selten, häufiger handelt es sich um Patienten, die das Triptan aufgrund subjektiv unangenehmer Begleiteempfindungen meiden. Dies kann durch sorgfältige Aufklärung im Patientengespräch verhindert werden. Die initiale Verordnung sollte zwei Präparate umfassen, um bei Versagen eines Triptans direkt einen Wechsel zu ermöglichen [40]. Auf Grundlage der vorliegenden Studiendaten bieten sich z. B. Eletriptan und Rizatriptan an. Eletriptan in 40 oder 80 mg weist die beste Wirksamkeit über zwei und 24 Stunden auf.

Neue Substanzen: Gepante und Ditane

Für Patienten mit Kontraindikationen gegenüber Triptanen, insbesondere bei kardiovaskulären Risikofaktoren wie koronarer Herzerkrankung, zerebrovaskulärer Erkrankung oder unkontrollierter Hypertonie, stehen mit den Gepanten (CGRP-Rezeptorantagonisten) und den Ditane (selektive 5-HT_{1F}-Agonisten) neuere Substanzklassen zur Verfügung, die ohne vasokonstriktorische Wirkung auskommen. Die aktuelle S1-Leitlinie zur Therapie und Prophylaxe der Migräne nennt Rimegepant und Lasmiditan für die Akuttherapie [7, 41]. Für Rimegepant belegen mehrere randomisierte Phase-III-Studien die Wirksamkeit in der Attackenkupierung sowie in der prophylaktischen Anwendung bei episodischer Migräne [42, 43, 44]. Für Atogepant wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eine positive Bewertung erteilt, sodass auch dieses Gepant in Kürze verfügbar sein wird. Lasmiditan ist, da die Produktion eingestellt wurde, nicht mehr lieferbar. Mechanistisch besteht zwischen den neuen Substanzen und Triptanen eine engere Verwandtschaft, als es die unterschiedlichen Substanzklassenbezeichnungen vermuten lassen: Triptane reduzieren ebenfalls die CGRP-Freisetzung an den trigeminalen Nervenendigungen, allerdings indirekt über präsynaptische 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren, während Gepante den CGRP-Rezeptor postsynaptisch direkt blockieren. Auch die durch Ditane selektiv adressierten 5-HT_{1F}-Rezeptoren sind Wirkorte der Triptane; die Neuerung liegt in der Selektivität, nicht im Rezeptorziel per se. Aus dieser mechanistischen Überschneidung erklärt sich auch, dass die neuen Substanzen in vergleichenden Wirksamkeitsstudien gegenüber den wirksamsten Triptanen schlechter abschneiden: Die 2-Stunden-Schmerzfreiheitsraten liegen für Rimegepant 75 mg bei rund 18 % und für Lasmiditan 100/200 mg bei 23 bis 32 %, gegenüber 33 bis 39 % unter den potenten Triptanen Rizatriptan und Eletriptan [45]. In der klinischen Praxis sind Gepante und Ditane daher in erster Linie eine Option bei Triptan-Kontraindikationen. Bei Triptan-Non-Respondern können sie als Therapieversuch erwogen werden.

BESONDERE PATIENTENGRUPPEN

Kinder und Jugendliche

Zugelassen sind Zolmitriptan-Nasenspray und Sumatriptan-Nasenspray ab dem zwölften Lebensjahr [7]. Außerhalb der Zulassung liegen für die meisten Triptane Studiendaten ab dem sechsten Lebensjahr vor, insbesondere für Rizatriptan (rascher Wirkeintritt) und Almotriptan. Bei adäquater Aufklärung der Eltern ist der Off-label-Einsatz vertretbar, insbesondere bei Versagen von Ibuprofen. Im Falle von Übelkeit und Erbrechen ist Metoclopramid bei Kindern aufgrund eines erhöhten Risikos akuter dystoner Bewegungsstörungen zu meiden; Dimenhydrinat gilt als sicherer, hat allerdings keine prokinetische Wirkung.

Höheres Lebensalter

Die meisten Triptan-Studien schlossen Patienten bis zum 65. Lebensjahr ein. Eine starre Altersgrenze für den Einsatz ist klinisch jedoch nicht gerechtfertigt. Entscheidend ist das individuelle kardiovaskuläre Risikoprofil. Bei ausgeprägter Arteriosklerose oder hohem kumulativen Risiko (u. a. langjähriger Nikotinabusus, Hypertonie, Z. n. Stentimplantation) ist Zurückhaltung geboten. Bei kardiovaskulär gesunden älteren Personen kann eine Triptan-Therapie erwogen werden [46].

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Triptane wurden ursprünglich auf der Annahme einer vasodilatatorischen Pathophysiologie der Migräne entwickelt und wirken vasokonstriktiv, nicht nur zerebral, sondern auch koronar. Inzwischen wird angenommen, dass die Wirkung primär über die Hemmung der CGRP-Ausschüttung erfolgt, die vasokonstriktiven Eigenschaften bleiben jedoch bestehen. Daher stellt sich die Frage nach dem kardiovaskulären Risiko der Triptan-Einnahme. Eine große Studie mit 189.000 Migränebetroffenen, davon 130.000 Triptan-Anwender, untersuchte über acht Jahre die Endpunkte Myokardinfarkt, Herzversagen und Mortalität [47, 48]. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen Triptan-Anwendern und Nichtanwendern. Eine Triptan-Einnahme ist demnach nicht mit einem erhöhten Infarktrisiko assoziiert. Bei schwerer koronarer Herzkrankheit oder ausgeprägter Arteriosklerose bleibt jedoch Zurückhaltung geboten.

Komedikation mit SSRI oder SNRI

Triptane sind Agonisten an 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren. Sie haben allerdings keine perfekte Selektivität, und viele von ihnen binden auch an 5-HT-Subtypen, wie 5-HT_{1F}. Auf Grundlage von Einzelfallberichten gab die U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2006 eine Warnung zur Kombination mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) heraus. Eine retrospektive Kohortenstudie aus dem Jahr 2018 quantifizierte das tatsächliche Risiko anhand elektronischer Patientendaten von 47.968 Triptan-Anwendern, davon 19.017 mit SSRI/SNRI-Komedikation [48]. Bei einer Gesamtexposition von >30.000 Personenjahren wurde in keinem einzigen Fall ein lebensbedrohliches Serotoninsyndrom dokumentiert. Bei zwei Patienten wurde ein definitives, bei fünf weiteren ein mögliches Serotoninsyndrom festgestellt, entsprechend einer Inzidenz von 0,6 bis 2,3 Fällen pro 10.000 Personenjahre. Pathophysiologisch ist diese niedrige Inzidenz konsistent mit dem Rezeptorprofil der Triptane: Das Serotoninsyndrom wird durch Aktivierung von 5-HT_{2A}-Rezeptoren vermittelt, an denen Triptane keine relevante Aktivität entfalten. Die Kombination ist somit klinisch vertretbar, erfordert aber eine Aufklärung der Patienten, da solche Warnhinweise häufig auch in der Apotheke ausgesprochen werden.

Orale Kontrazeption

Migräne mit Aura ist mit einem etwa zwei- bis 2,5-fach erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle verbunden, das vaskuläre Risiko einer Migräne ohne Aura

ist hingegen kaum erhöht. Kommen östrogenhaltige Kombinationskontrazeptiva hinzu, steigt dieses Risiko auf etwa das Sechsfache, bei zusätzlichem Nikotinkonsum auf das Zehnfache. Gestagenmonopräparate erhöhen das Risiko hingegen nicht. Bei jungen, kardiovaskulär gesunden Patientinnen bleibt das absolute Risiko trotz dieser relativen Risikoerhöhung niedrig. Die Leitlinienempfehlungen unterscheiden sich in der Bewertung: Die interdisziplinäre S3-Leitlinie zur hormonellen Empfängnisverhütung führt Migräne mit Aura als absolute Kontraindikation für östrogenhaltige Kombinationskontrazeptiva [49], während die DMKG nach individuellem kardiovaskulären Risikoprofil differenziert [7]. In jedem Fall empfohlen werden konsequente Nikotinkarenz und, sofern eine hormonelle Kontrazeption gewünscht ist, der Wechsel möglichst auf reine Gestagenmonopräparate. Die Kombination eines Triptans mit oralen Kontrazeptiva ist unabhängig vom Präparat unproblematisch.

Schwangerschaft

Eine Migräne stellt keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft dar. Erhebungen zeigen jedoch, dass etwa 20 % der betroffenen Frauen aufgrund ihrer Migräne oder deren Behandlung auf eine Schwangerschaft verzichten – eine versorgungsrelevante Zahl, die den Stellenwert einer fundierten Beratung unterstreicht. Triptane sind in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Prospektive Registerdaten und Kohortenstudien, mit der größten Datenbasis zu Sumatriptan, zeigen jedoch kein Signal für Teratogenität oder erhöhte Raten ungünstiger Schwangerschaftsverläufe [7]. Bei unzureichender Wirkung von Paracetamol als Mittel der ersten Wahl über die gesamte Schwangerschaft ist der Triptan-Einsatz daher nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung vertretbar. Unbehandelte Migräneattacken können einen erheblichen mütterlichen Stress verursachen und sich ihrerseits ungünstig auf den Schwangerschaftsverlauf auswirken. Bei vielen Patientinnen bessert sich die Migräne jedoch im Laufe des zweiten Trimenons spontan, sodass im besten Fall keine weitere Einnahme von Akutmedikation notwendig ist.

Klinische Beurteilung und Therapieoptimierung

Im Patientengespräch sind folgende Aspekte systematisch zu erfassen:

- Geschwindigkeit und Aufbau der Attacke (perakut, langsam ansteigend, mit oder ohne Aura),
- das individuell am stärksten belastende Symptom (Most-Bothersome-Symptom), das nicht der Kopfschmerz selbst ist, sondern häufig eines der begleitenden vegetativen Symptome wie Photo- oder Phonophobie, Übelkeit oder Erbrechen [50],
- Übelkeit und Erbrechen mit ihren Konsequenzen für die Wahl der Applikationsform,
- bisherige Therapieversuche einschließlich Wirksamkeit, subjektiver Verträglichkeit und etwaiger Vorbehalte gegenüber Triptanen,
- 2-Stunden-Response und Auftreten von Wiederkehrkopfschmerz,
- regelmäßig eingenommene Medikamente (auch solche, die nicht ärztlich verordnet wurden) sowie
- relevante Vorerkrankungen, insbesondere kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren, die Einfluss auf die Substanzwahl haben können.

Therapieziel der Akutmedikation ist eine deutlich Schmerzbesserung oder Schmerzfreiheit zwei Stunden nach Einnahme – regelhaft, nicht nur gelegentlich. Zur strukturierten Verlaufsdokumentation eignet sich beispielsweise der Kopfschmerzkalender der DMKG, der als Druckversion [51] und als kostenfreie App in den App-Stores verfügbar ist.

Migräneprophylaxe: Hinweise für die Primärversorgung

Bei zunehmender Attackenfrequenz, stark einschränkenden Einzelattacken oder unzureichender Wirksamkeit trotz optimierter Akuttherapie ist die rechtzeitige Einleitung einer Prophylaxe entscheidend, um Lebensqualitätseinbußen, eine Chronifizierung und die Entwicklung eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch zu vermeiden [7]. Auf hausärztlicher Ebene gut einsetzbar sind klassische orale Prophylaktika wie Betablocker (Metoprolol, Propranolol) und Amitriptylin, das in Tropfenform auch eine feinstufige Auftitration erlaubt. Monoklonale Antikörper gegen CGRP (Galcanezumab, Fremanezumab, Eptinezumab) oder dessen Rezeptor (Erenumab) sind ab vier Migränetagen pro Monat verordnungsfähig, ihre Erstattungsfähigkeit durch die gesetzliche Krankenversicherung ist jedoch substanzabhängig an unterschiedliche Vortherapieanforderungen geknüpft [52]. In der Primärversorgung sollten sie daher vorzugsweise erst nach Ausschöpfung der oralen Optionen eingesetzt werden.



FALLVIGNETTE: JUNGE PATIENTIN MIT ZWEI ATTACKENTYPEN

Anamnese

Junge Frau mit seit der Kindheit bekannter, familiär gehäufte Migräne. Anlass der Vorstellung ist eine deutliche Zunahme der Attackenfrequenz.

Klinische Symptomatik

Die Patientin unterscheidet klar zwei Attackentypen: Häufiger, leichter Typ. Frontal betonter, aus dem Nacken aufsteigender, halbseitig pulsierender Kopfschmerz mittlerer Intensität mit Photophobie und ausgeprägtem Ruhebedürfnis, Verstärkung durch körperliche Aktivität. Übelkeit und Phonophobie fehlen. Trigger sind längere Bildschirmarbeit und Wetterwechsel. Diese Attacken werden subjektiv als beherrschbar erlebt. Seltener, schwerer Typ mit Aura. Ein- bis zweimal monatlich auftretende Attacken mit langsam migrierenden Parästhesien von der linken Hand über den Arm ins Gesicht, die kontinuierliche Ausbreitung ist analog zum sich vergrößernden Flimmerskotom ein klinisches Charakteristikum der Aura. Begleitend subjektives Schwächegefühl der linken Körperhälfte und Sprechstörungen. Bereits während der Aurasymptomatik einsetzender Kopfschmerz mit Intensität 10/10, vollständigem Symptomspektrum (Übelkeit, Erbrechen, Photo- und Phonophobie) und regelhaft zweitägiger Bettlägerigkeit.

Bisherige Diagnostik und Vorbehandlung

Kraniale MRT und mehrfache Vorstellungen in einer Universitätsklinik einschließlich eines stationären Aufenthaltes erfolgten bereits. Aufgrund des aus dem Nacken aufsteigenden Schmerzcharakters wurden zusätzlich orthopädische Konsultationen, Physiotherapie und Osteopathie in Anspruch genommen. Der klinisch-neurologische Befund ist unauffällig. Die Patientin zeigt sich durch die Migräne erheblich belastet mit beeinträchtigter Stimmungslage, Reizbarkeit und Erschöpfung. Verordnet sind Rizatriptan 10 mg und Zolmitriptan-Nasenspray.

Therapeutisches Vorgehen

Die Auswertung des eingeführten Kopfschmerztagebuches ergab, dass die Triptane aus Sorge vor Nebenwirkungen nicht eingenommen wurden, zusätzlich bestanden Müdigkeit und Schlafstörungen. Im Patientengespräch wurde der Stellenwert eines frühzeitigen Triptan-Einsatzes verdeutlicht. Aufgrund der hohen Krankheitslast wurde erstmalig eine Prophylaxe mit Amitriptylin in Tropfenform initiiert; das feinstufige Schema (Beginn mit 2 mg, Steigerung bis 20 mg) ermöglicht eine patientengesteuerte Auftitra-

tion und adressiert zugleich Anspannung und Schlafstörung. Im Verlauf erwies sich Rizatriptan als unwirksam, das Zolmitriptan-Nasenspray führte zu inkonstantem Ansprechen. Unter Amitriptylin berichtete die Patientin über subjektive Entspannung ohne ausreichende Migränekontrolle. Da die Hauptbelastung von den schweren Attacken ausging, wurde die Akuttherapie auf subkutanen Sumatriptan eskaliert. Bei der sehr vorsichtigen Patientin fiel die Wahl auf die 3-mg-Dosis, die bei nur geringfügig reduzierter Wirksamkeit gegenüber der 6-mg-Dosis ein deutlich besseres Verträglichkeitsprofil aufweist. Bei einer Folgevorstellung berichtete die Patientin zusätzlich über die nicht initial thematisierte Einnahme eines Mischanalgetikums bei leichten Attacken, ein Hinweis auf den Einfluss von Familie und Apotheke auf das Einnahmeverhalten, gegen den bei guter Wirksamkeit aus medizinischer Sicht keine Einwände bestehen. Unter der Sumatriptan-Injektion berichtete die Patientin erstmals über eine zufriedenstellende Wirksamkeit in den schweren Attacken.

Klinische Implikationen

Der Fall illustriert die Notwendigkeit einer attackenspezifischen Akuttherapie, die zwischen schweren, voll ausgeprägten und leichter verlaufenden Attacken differenziert. Eine systematische Dokumentation durch Kopfschmerztagebuch ist Voraussetzung, um Anwendungshäufigkeit und Wirksamkeit der einzelnen Substanzen objektiv beurteilbar zu machen.

FAZIT

- Die Migräne zählt zu den häufigsten und belastendsten neurologischen Erkrankungen; trotz verfügbarer Akut- und Prophylaxetherapien besteht in Deutschland weiterhin eine relevante Versorgungslücke.
- Die Diagnose nach ICHD-3 erfolgt klinisch und kommt ohne apparative Zusatzdiagnostik aus, sofern keine atypischen Konstellationen vorliegen.
- Eine wirksame Akuttherapie setzt eine systematische Charakterisierung der Attacke voraus: Geschwindigkeit des Aufbaus, individuelles Most-Bothersome-Symptom, Begleitsymptomatik mit Konsequenzen für die Applikationsform sowie 2-Stunden-Response, Wiederkehrkopfschmerz und bisheriges Therapieansprechen.
- Zentrale Wirksamkeitsfaktoren sind die frühzeitige Einnahme, eine ausreichend hohe Dosierung und eine an die Attackenkinetik angepasste Darreichungsform.
- Triptane bleiben Mittel der Wahl bei moderaten bis schweren Attacken; Eletriptan oder auch Rizatriptan eignen sich auf Grundlage der vorliegenden Studiendaten als initiale Verordnung, bei besonders schweren und von Erbrechen begleiteten oder rasch einsetzenden Attacken ist subkutanes Sumatriptan indiziert.
- Eine unzureichende Akuttherapie ist mit erhöhtem Chronifizierungsrisiko und Medikamentenübergebrauch assoziiert und damit als eigenständiger Risikofaktor zu werten.
- Bei zunehmender Attackenfrequenz trotz optimierter Akuttherapie ist die rechtzeitige Einleitung einer Prophylaxe, beginnend mit klassischen Substanzen wie Betablockern oder Amitriptylin, entscheidend, um diesen Teufelskreis zu durchbrechen.
- Eine fundierte Beratung zu Komedikation, Kontraindikationen, Kontrazeption und Schwangerschaft ergänzt die pharmakologische Therapie und stellt einen wesentlichen Beitrag zur Versorgungsqualität dar.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Porst M, Wengler A, Leddin J. Migräne und Spannungskopfschmerz in Deutschland. Prävalenz und Erkrankungsschwere im Rahmen der Krankheitslast-Studie BURDEN 2020. *Journal of Health Monitoring* 2020;5:2–24
2. Buse DC, Loder EW, Gorman JA et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 2013;53:1278–1299
3. (IHS) HCC of the IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1–211
4. MacGregor EA. Menstrual and perimenopausal migraine: A narrative review. *Maturitas* 2020;142:24–30
5. Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet* 1992;339:1202–1207
6. Göbel H. Migräne. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2012:17–348
7. S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. Version: 7.1; Stand: 08.08.2025
8. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004;55:19–26
9. Ashina M, Terwindt GM, Al-Karaghali MA- et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet* 2021;397:1496–1504
10. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine — current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257–270
11. Znanandrea L, Colombo B. Pathophysiology of Migraine. Vestibular Migraine and Other Episodic Vertigos: An Update. Cham: Springer Nature Switzerland 2025:17–28
12. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K et al. CGRP as the target of new migraine therapies — successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14:338–350
13. Haanes KA, Edvinsson L. Pathophysiological mechanisms in migraine and the identification of new therapeutic targets. *CNS Drugs* 2019;33:525–537
14. Olesen J, Burstein R, Ashina M et al. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurology* 2009;8:679–690
15. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology* 2015;84:688–695
16. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol* 2020;27:1102–1116
17. Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22:81
18. Lipton RB, Diener H-C, Robbins MS et al. Caffeine in the management of patients with headache. *J Headache Pain* 2017;18:107
19. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000;60:1259–1287
20. Doenicke A, Brand J, Perrin VL. Possible benefit of GR43175, a novel 5-HT₁-like receptor agonist, for the acute treatment of severe migraine. *Lancet* 1988;1:1309–1311
21. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache* 2015;55:221–235
22. Ruscheweyh R, Dresler T, Förderreuther S et al. What do patients' efficacy and tolerability ratings of acute migraine medication tell us? Cross-sectional data from the DMKG Headache Registry. *Cephalalgia* 2023;43:033310242311748
23. Ensink FB. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. Sumatriptan International Study Group. *J Neurol* 1991;238:S66–69
24. Fachinformation AscoTop® 2,5 mg Schmelztabletten; Stand: Juni 2024
25. Fachinformation MAXALT® lingua 5 mg/10 mg; Stand: Juni 2024
26. Pascual J, Cabarrocas X. Within-Patient Early Versus Delayed Treatment of Migraine Attacks With Almotriptan: The Sooner the Better. *Headache* 2002;42:28–31

27. Freitag FG, Finlayson G, Rapoport AM et al. Effect of Pain Intensity and Time to Administration on Responsiveness to Almotriptan: Results from AXERT[®] 12.5 mg Time Versus Intensity Migraine Study (AIMS). *Headache* 2007;47:519–530
28. Brandes J, Kudrow D, Cady R et al. Eletriptan in the Early Treatment of Acute Migraine: Influence of Pain Intensity and Time of Dosing. *Cephalalgia* 2005;25:735–742
29. Ferrari M, Loder E, McCarroll K et al. Meta-Analysis of Rizatriptan Efficacy in Randomized Controlled Clinical Trials. *Cephalalgia*. 2001;21:129–136
30. Cady RK, Lipton RB, Hall C et al. Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache* 2000;40:792–797
31. Scholpp J, Schellenberg R, Moeckesch B et al. Early Treatment of a Migraine Attack while Pain is Still Mild Increases the Efficacy of Sumatriptan. *Cephalalgia* 2004;24:925–933
32. Winner P, Landy S, Richardson M et al. Early intervention in migraine with sumatriptan tablets 50 mg versus 100 mg: A pooled analysis of data from six clinical trials. *Clin Ther* 2005;27:1785–1794
33. Lantéri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. *Cephalalgia* 2012;32:226–235
34. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:1443–1454
35. Fachinformation Suvexx 85 mg/ 500 mg Filmtabletten; Stand: September 2025
36. Dodick DW, Goadsby PJ, Schwedt TJ, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine attacks during the prodrome: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in the USA. *Lancet* 2023;402:2307–2316
37. Wilhelm H. Mythos Migräne. *Der Ophthalmologe*. 2012;109:297–307
38. Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache* 2005;45:156–162
39. Ruscheweyh R, Klonowski T, Gossrau G. The headache registry of the German Migraine and Headache Society (DMKG): baseline data of the first 1,351 patients. *J Headache Pain* 2023;24:135
40. Ailani J, Burch RC, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2021;61:1021–1039
41. Puledra F, Sacco S, Diener HC. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia* 2024;44
42. Croop R, Lipton RB, Kudrow D. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;397:51–60
43. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:737–745
44. Lipton RB, Croop R, Stock EG. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med* 2019;381:142–149
45. Karlsson WK, Ostinelli EG, Zhuang ZA. Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2024;386:e080107
46. Hugger SS, Do TP, Ashina H et al. Migraine in older adults. *Lancet Neurol* 2023;22:934–945
47. Ghanshani S, Chen C, Lin B. Risk of acute myocardial infarction, heart failure, and death in patients with migraine and dispensed triptans. *Headache* 2020;60:2166–2175
48. Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of coprescription of triptan antimigraine drugs and selective serotonin reuptake inhibitor or selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants with serotonin syndrome. *JAMA Neurol* 2018;75:566–72
49. S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung; Version: 4.2; Stand: 01.08.2019; Gültig bis: 31.07.2024 (in Überarbeitung)
50. Munjal S, Singh P, Reed ML et al. Most Bothersome Symptom in Persons With Migraine: Results From the Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study. *Headache* 2020;60:416–429

51. Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG): Kopfschmerzkalender. Verfügbar unter: <https://www.dmkg.de/assets/uploads/dateien/kopfschmerzkalender-deutsch-18.3.2021-name.pdf> (Zugriff am 08.05.2026)
52. Sacco S, Amin FM, Ashina M. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. J Headache Pain 2022;23:133

Transparenzinformation

Die wissenschaftliche Leitung, die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung ausgewogen, frei von werblichen Aussagen sowie produkt- und dienstleistungsneutral ist. Sponsoren haben grundsätzlich keinen Einfluss auf die Wahl der Referenten, die inhaltliche Ausgestaltung, Durchführung oder redaktionelle Ausrichtung der Fortbildung. Die Auswahl und Aufbereitung der Inhalte obliegt ausschließlich der wissenschaftlichen Leitung, den Referenten und Autoren, und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung durch Sponsoren.

Folgende Firma tritt als Sponsor auf: Hormosan Pharma GmbH mit 20.060 EUR.

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 24.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Priv.-Doz. Dr. med. Charly Gaul erhielt Honorare und Forschungsunterstützung von DFG, Abbvie, Organon, Lundbeck, Novartis, Merz, Pfizer, TEVA, Lundbeck, Hormosan, Roche, Vectura Fertin, Orion.

PD Dr. med. Lars Neeb erhielt Honorare und Forschungsunterstützung von TEVA, Lilly, Abbvie, Lundbeck, Perfood,, Novartis, Hormosan, Novartis, Lundbeck.

Referenten

PD Dr. med. Charly Gaul
Kopfschmerzzentrum Frankfurt GbR
Dalbergstr. 2a
65929 Frankfurt

PD Dr. med. Lars Neeb
Universitätsklinikum Brandenburg an der Havel
Hochstraße 29
14770 Brandenburg

Veranstalter

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

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: ©stefanamer – istockphoto.com

CME-Test

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

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



Lernfragen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Migräneprävalenz wurde in der BUR-DEN-Studie 2020 in Deutschland ermittelt?

- ☐ 5 % bei Frauen, 2 % bei Männern
- ☐ 10 % bei Frauen, 4 % bei Männern
- ☐ Knapp 15 % bei Frauen, 6 % bei Männern
- ☐ 20 % bei Frauen, 10 % bei Männern
- ☐ 25 % bei Frauen, 15 % bei Männern

? Welche Aussage zur Migräneaura trifft zu?

- ☐ Aurasymptome treten typischerweise abrupt und ohne Vorlauf auf.
- ☐ Die typische Migräneaura entwickelt sich über mindestens fünf Minuten graduell und dauert zwischen fünf und 60 Minuten.
- ☐ Aurasymptome müssen immer visuell ausgeprägt sein.
- ☐ Eine Aura ohne nachfolgenden Kopfschmerz ist diagnostisch nicht mit der Migräne vereinbar.
- ☐ Treten mehrere Aurasymptome auf, ist dies stets ein Hinweis auf eine zerebrale Ischämie.

? Welche pathophysiologische Grundlage hat die typische visuelle Aura?

- ☐ Vasokonstriktion der retinalen Gefäße
- ☐ „Cortical spreading depolarization“ mit Ausbreitung vom okzipitalen Kortex nach anterior
- ☐ Vasodilatation der meningealen Gefäße
- ☐ Aktivierung des Ganglion trigeminale
- ☐ Erhöhte CGRP-Ausschüttung im Hirnstamm

? Wie hoch ist die Übergangsrate von der episodischen zur chronischen Migräne bei sehr schlechtem Ansprechen auf die Akutmedikation laut der zitierten Studie aus dem Jahr 2015?

- ☐ 1,9 %
- ☐ 3,1 %
- ☐ 6,8 %
- ☐ 10,5 %
- ☐ 15,0 %

? Welche Triptan-Substanz zeigt in der Netzwerkmetaanalyse mit 137 Studien die höchste 2-Stunden-Schmerzfreiheitsrate?

- ☐ Sumatriptan oral mit 29 %
- ☐ Eletriptan mit 39 %
- ☐ Naratriptan mit 42 %
- ☐ Frovatriptan mit 33 %
- ☐ Almotriptan mit 35 %

? Welcher Unterschied in der 2-Stunden-Schmerzfreiheit ergibt sich bei früher Triptan-Einnahme im noch leichten Schmerzstadium gegenüber der Einnahme in der bereits moderaten bis schweren Attacke?

- ☐ Kein relevanter Unterschied zwischen früher und später Einnahme
- ☐ Ein Vorteil der späten Einnahme von etwa zehn Prozentpunkten
- ☐ Ein konsistenter Vorteil der frühen Einnahme in der Größenordnung von etwa 20 bis 30 Prozentpunkten
- ☐ Ein Vorteil der frühen Einnahme von mehr als 50 Prozentpunkten
- ☐ Ein Vorteil ausschließlich bei lang wirksamen Triptanen wie Frovatriptan

? Welche Aussage zum subkutanen Sumatriptan trifft zu?

- ☐ Die 6-mg-Dosis weist Nebenwirkungsraten auf Placeboniveau auf.
- ☐ Der Wirksamkeitsunterschied zwischen 3 mg und 6 mg ist erheblich, der Verträglichkeitsunterschied gering.
- ☐ Die 3-mg-Dosis ist sehr gut verträglich; der Verträglichkeitsunterschied zur 6-mg-Dosis ist signifikant, der Wirksamkeitsunterschied gering.
- ☐ Die initiale Wahl der 3-mg-Dosis ist bei dramatisch starken Attacken indiziert.
- ☐ Bei 8 mg traten in 30 % der Fälle Nebenwirkungen auf.

Lernfragen (Fortsetzung)

? Welche Strategie wird bei häufigem Wiederkehrkopfschmerz nach initial wirksamer Triptan-Akuttherapie leitlinienkonform empfohlen?

- ☐ Verdopplung der initialen Triptan-Dosis bereits zu Attackenbeginn
- ☐ Kombination des Triptans mit einem lang wirksamen NSAR (z. B. Naproxen 500 mg), entweder simultan zu Beginn der Attacke oder zeitversetzt im Verlauf
- ☐ Wechsel der Triptan-Substanz innerhalb derselben Attacke nach vier Stunden
- ☐ Zusätzliche Gabe eines Mischanalgetikums mit Koffein bei Wiederauftreten
- ☐ Routinemäßige Eskalation auf subkutanes Sumatriptan unabhängig vom Schweregrad der Attacke

? Welche Aussage zur Triptan-Anwendung bei Patientinnen mit oraler Kontrazeption trifft zu?

- ☐ Die Kombination Pille und Triptan ist generell kontraindiziert.
- ☐ Östrogenhaltige und reine Gestagenpräparate erhöhen das Schlaganfallrisiko in gleichem Maße.
- ☐ Migräne mit Aura erhöht das Schlaganfallrisiko etwa 2,5-fach; östrogenhaltige Präparate erhöhen das Risiko zusätzlich um das Fünf- bis Siebenfache.
- ☐ Reine Gestagenpräparate sind bei Migräne mit Aura kontraindiziert.
- ☐ Die DMKG führt Migräne mit Aura als absolute Kontraindikation jeder oralen Kontrazeption.

? Welches Vorgehen wird bei Triptan-Non-Response empfohlen?

- ☐ Sofortige Umstellung auf opioidhaltige Analgetika
- ☐ Wechsel der Substanz, Kombination mit Antiemetika, Wechsel der Darreichungsform und individualisierte Auswahl bis hin zu Kombination mit NSAR
- ☐ Zunächst dauerhafte Einnahme von Mischanalgetika über mindestens vier Wochen
- ☐ Erhöhung der Triptan-Dosis über die zugelassenen Höchstdosen hinaus
- ☐ Verzicht auf jegliche Akutmedikation und alleinige Anwendung einer Prophylaxe