

Behandlungsoption Eletriptan bei Migräne

Eine Übersicht zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Stellenwert

Beim Migräneanfall besteht auf zellulärer Ebene ein Serotoninmangel, weshalb die Behandlung mit Serotoninagonisten ein rationales Konzept darstellt. Das auch in der Schweiz erhältliche Eletriptan wurde synthetisiert, um den Behandlungserfolg zu optimieren. Die klinische Wirksamkeit wurde in mehreren plazebo-kontrollierten Studien belegt. Im Folgenden werden die Eigenschaften von Eletriptan vorgestellt und die Substanz in die zur Verfügung stehenden Triptane eingeordnet.

RETO AGOSTI, JULIA E. VLACHOJANNIS

Einleitung

In der Schweiz leiden etwa 18 Prozent der Frauen und etwa 6 Prozent der Männer an Migräne (www.headache.ch/migraine). Obwohl die Pathogenese des Migräneanfalls im Detail noch immer nicht geklärt ist, besteht kein Zweifel daran, dass Serotonin dabei eine wichtige Rolle spielt. Denn unmittelbar vor einem Migräneanfall sinkt die Serotoninkonzentration im Blut, und während des Anfalls fluktuiert die Serotoninkonzentration erheblich, was zur Vasodilatation und Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren führt und damit zu einer neurogenen Entzündung (11). Sumatriptan war der erste Serotoninagonist, der beim Migräneanfall zur Anwendung kam. Seither wurden sechs weitere Triptane eingeführt, um die Triptantherapie zu optimieren. Seit 2003 ist die Weiterentwicklung Eletriptan (Relpax®) auch in der Schweiz erhältlich. Im Vergleich zu Sumatriptan besitzt Eletriptan eine 4- bis 6-fach höhere Affinität zu den Serotoninrezeptoren Typ 1B (vasokonstriktorische Wirkung) und Typ 1D (entzündungshemmende Wirkung) (26). Eletriptan ist lipophiler als andere Triptane, charakteristisch sind schnelle Wirkungseintritt und die lange Wirkdauer (Tabelle 1).

Messparameter der klinischen Wirksamkeit einer Akut-Migränemedikation

Die Wirksamkeit der Akutmedikation bei Migräne wird meist anhand der «Response» eine oder zwei Stunden nach der Einnahme gemessen (Besserung der Kopfschmerzintensität von stark oder mässig auf gering oder schmerzfrei – Besserung um 2 Punkte). Andere Endpunkte sind die Kopfschmerzintensität, die völlige Schmerzfreiheit, die funktionelle Response im Tagesablauf, das Wiederauftreten von Kopfschmerzen, die Einnahme von Rescuemedikation, die Linderung von Migränesymptomen und das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Mehrdimensionale Skalen, die verschiedene kognitive Funktionen, Funktionen im Tagesablauf und die Arbeitsproduktivität mitberücksichtigen, sind empfindlichere Instrumente als eine eindimensionale Skala zur Bewertung der Beeinträchtigung durch die Migräne (31).

Wirksamkeit von Eletriptan

Die Wirksamkeit von Eletriptan zur Behandlung des akuten Migräneanfalls wurde in vielen Studien im Vergleich zu Plazebo und zu anderen Triptanen demonstriert. Die beim Migräneanfall zugelassenen Dosen betragen 40 und 80 mg.

Merksätze

- Eletriptan zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt und eine lange Wirkdauer aus.
- Die Substanz hat ein günstiges Kosten-Nutzen-Profil.
- Die Fachgesellschaften favorisieren nicht grundsätzlich eines der Triptane. Manche Autoren sprechen sich beim Migräneanfall tagsüber im Regelfall für Almotriptan 12,5 mg, Eletriptan 80 mg oder Rizatriptan 10 mg aus.
- Dosisabhängig und selten ist das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Präparaten, die wie Eletriptan über Zytochrom P 4503A4 metabolisiert werden, sollte vorsichtshalber auf die Einnahme von Eletriptan verzichtet werden.
- Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, Senioren und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten vorsichtshalber keine Triptane erhalten.

Plazebokontrollierte Studien

Beim Vergleich von Eletriptan gegen Plazebo stieg die Migräneresponse nach 2 Stunden in Abhängigkeit zur Dosis an und betrug bei Einnahme von 5 mg 41 Prozent, von 20 mg 47 Prozent und von 30 mg 49 Prozent (Plazeboresponse: 35%). Nach 2 Stunden schmerzfrei waren 12 Prozent (5 mg), 19 Prozent (20 mg) und 21 Prozent (30 mg) der Patienten (Plazebo 9%) (9). Alle Eletriptandosen (20, 40 und 80 mg) waren 2 Stunden nach der Einnahme einem Plazebo überlegen. Bleibende Response, das heisst «keine mässigen oder starken Kopfschmerzen ohne Einnahme von Rescuemedikation innerhalb von 24 Stunden», wurde bei 29 Prozent (20 mg), 39 Prozent (40 mg) und 42 Prozent (80 mg) der Patienten beobachtet (Plazebo 10%) (29). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine Studie in Japan (8). Darüber hinaus war unter der Einnahme von 80 mg Eletriptan ein Wiederauftreten der Migräne signifikant geringer (32). Beide Eletriptandosen (40 und 80 mg) reduzierten die Dauer der migränebedingten Funktionseinschränkungen von 9 auf 4 Stunden (35). Sprechen Patienten auf Sumatriptan nicht an, lohnt sich ein Versuch mit Eletriptan. Die Konsistenz der Response betrug 38 Prozent für die 40-mg-Dosis und 41 Prozent für die 80-mg-Dosis (Plazebo 6%) (11).

Plazebokontrollierte Vergleichsstudien gegen andere Migränemittel

In drei Studien wurde die Wirksamkeit oral verabreichter Eletriptandosen mit der oralen Einnahme von Sumatriptan verglichen. Dabei war die Wirksamkeit von Eletriptan 20 mg der von 100 mg Sumatriptan vergleichbar (16). Die Wirksamkeit von Eletriptan 40 mg war hinsichtlich Migräneresponse nach 1 und 2 Stunden beziehungsweise Schmerzfreiheit nach 2 Stunden, bleibender Response für 24 Stunden, der Besserung migräne-

bedingter Funktionseinschränkungen, migräneassoziiierter Beschwerden und zusätzlicher Einnahme von Rescuemedikation der Einnahme von 100 mg Sumatriptan überlegen (22, 28). Die 80-mg-Dosis Eletriptan besserte die Migräneresponse respektive die Schmerzfreiheit nach 2 Stunden um weitere bis zu 12 Prozent.

Unterschiede zugunsten von Eletriptan fanden sich auch beim Vergleich peroraler Gaben von 40 oder 80 mg Eletriptan, 2,5 mg Zolmitriptan (33), 2,5 mg Naratriptan (14) oder Rizatriptan (Dosis nicht angegeben, vermutlich entsprechend des Beipackzettels) (18). Klinisch bedeutsam ist der Unterschied zwischen 40 mg (bzw. 80 mg) Eletriptan und 2 mg Ergotamintartrat mit Koffein zugunsten von Eletriptan (5).

Ergebnisse aus gepoolten Daten

Aus einem systematischen Review, basierend auf 54 Studien und 21 022 Patienten, geht hervor, dass mit 80 mg Eletriptan 2 Stunden nach der Einnahme eine bessere Migräneresponse erzielt werden kann als mit 5 mg Rizatriptan oder 50 mg Sumatriptan, und dass 40 mg respektive 80 mg Eletriptan einer Dosis von 2,5 mg Naratriptan, 10 mg Rizatriptan, 100 mg Sumatriptan oder 5 mg Zolmitriptan äquivalent sind (27). 1 Stunde nach der Einnahme unterschied sich die Wirkung zwischen den verschiedenen Triptanen nicht. Aber hinsichtlich bleibender Response nach 24 Stunden war die 80-mg-Eletriptandosis deutlich überlegen.

Eine Metaanalyse (12), in die 55 Studien und 24 089 Patienten einbezogen wurden, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Wirksamkeit von 80 mg Eletriptan der von 100 mg Sumatriptan überlegen war. Als Äquivalenzdosis zu 80 mg Eletriptan wurde 10 mg Rizatriptan respektive 12,5 mg Almotriptan ermittelt, während 40 mg Eletriptan in seiner Wirksamkeit der

Tabelle 1: Pharmakokinetischer Vergleich von Serotoninagonisten nach oraler Gabe

	Almotriptan	Eletriptan	Frovatriptan	Sumatriptan	Zolmitriptan	Rizatriptan	Naratriptan
Tabletten (mg)	12,5; 25	20; 40	2,5	25, 50	2,5; 5	5; 10	1; 2; 5
5-HT-Rezeptor-Affinität	1B, 1D, 1F	1B, 1D, 1F	1B, 1D	1B, 1D	1B, 1D, 1A	1B, 1D	1B, 1D
T _{max} (h)	1-3	1-1,5	3	1,5-2,5	2	1-1,5	2-3
Halbzeit (h)	3-4	4-6	25	2,0-2,5	2,5-3,5	2-3	6
% Proteinbindung	35	85	15	14-21	25	14	28-31
% Bioverfügbarkeit	70	50	20-30	15	40	45	70
Eliminierung	75% renal	90% hepatisch	90% hepatisch	60% renal	65% renal	82% renal	50% renal
Metabolismus	MAO-A CYP2D6 CYP3A4	CYP3A4	CYP1A2	MAO-A		MAO-A	CYP 450 multiple
Lipophililität	++	+++	keine Daten	+/-	++	++	++
Metabolit	-	aktiv	-	-	aktiv	-	-

5-HT Serotonin; T_{max} = Zeit bis zur maximalen Konzentration; GI = gastrointestinal; MAO = Monoaminoxidase; CYP = Zytochrom P 450 (modifiziert nach 34)

Tabelle 2: Vergleich der klinischen Wirksamkeit der oralen Serotoninagonisten und ihr Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis in den USA (modifiziert nach 34). NE = nicht evaluiert

Triptan	% Patienten (95%-Konfidenzintervall)			
	KS-Response nach 2 h	Schmerzfrei nach 2 h	Wiederauftreten der KS	Kosten/Wirksamkeit
Sumatriptan				
25 mg	56 (53-59)	23 (21-26)	27 (23-31)	NE
50 mg	63 (60-65)	29 (27-31)	28 (25-31)	87 (63-139)
100 mg	59 (57-61)	29 (27-31)	30 (27-33)	68 (63-139)
Zolmitriptan				
2,5 mg	64 (61-66)	29 (27-32)	30 (26-34)	79 (58-125)
5 mg	63 (60-66)	32 (30-35)	34 (26-43)	77 (50-170)
Naratriptan 2,5 mg	49 (46-51)	22 (20-25)	21 (13-29)	140 (87-367)
Rizatriptan				
5 mg	62 (60-65)	31 (28-33)	39 (37-42)	82 (61-126)
10 mg	69 (67-70)	40 (38-42)	37 (35-39)	47 (43-53)
Eletriptan				
20 mg	49 (45-53)	16 (13-20)	28 (18-39)	122 (90-188)
40 mg	60 (58-62)	27 (25-29)	21 (19-24)	53 (45-64)
80 mg	66 (63-68)	33 (31-35)	20 (17-23)	NE
Almotriptan 12,5 mg	61 (58-65)	61	26 (22-30)	73 (54-117)
Frovatriptan 2,5 mg	42 (39-44)	9-14	10-25	154 (127-194)

von 100 mg Sumatriptan, 2,5 bis 5 mg Zolmitriptan oder 5 mg Rizatriptan entsprach (siehe *Tabelle 2*).

Durch Poolen von Patientendaten (n = 4964) wurde ersichtlich, dass die Nebenwirkungen Somnolenz oder Asthenie nicht medikamentenspezifische unerwünschte Ereignisse sind, sondern eher als natürliche Reaktion auf den schwindenden Migräneanfall zu bewerten sind – sozusagen als Demaskierung (17). Aus gepoolten Daten von zehn Studien konnten Prädiktoren für das Wiederauftreten von Kopfschmerzen nach einem mit Eletriptan behandelten Migräneanfall identifiziert werden. Hierzu gehören weibliches Geschlecht, Alter > 35 Jahre und starke Kopfschmerzen vor Beginn der Therapie (7). Aus demselben Datenpool konnten auch folgende Prädiktoren für die Erfolglosigkeit einer Behandlung gemessen an der Migräne-response nach 2 Stunden ermittelt werden: starke Kopfschmerzen zu Beginn der Behandlung, das Vorhandensein einer Foto- oder Phonophobie und Übelkeit. Der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns nach Auftreten des Migräneanfalls hatte keinen Einfluss auf die Beschwerdefreiheit in den folgenden 2 Stunden. Eletriptan war bei Patienten mit den drei Prädiktoren wirksamer als ein Placebo, was die Wirksamkeit von Eletriptan bei schwer zu behandelnder Migräne untermauert (6).

Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen

Eine Metaanalyse, in die 5964 Patienten aus plazebokontrollierten Studien einbezogen wurden, ermittelte einen Anteil für das Auftreten von Nebenwirkungen von 32 Prozent für die 20-mg-, 42 Prozent für die 40-mg-, 50 Prozent für die 80-mg- und 49 Prozent für die 160-mg-Dosis (20). Eine Beobachtungsstudie über ein Jahr mit 1915 Teilnehmern aus Europa, Israel,

Australien, den USA und Kanada zeigte sogar einen Trend der Gewöhnung an die Nebenwirkungen (23).

Am häufigsten wurde über Asthenie (Schwäche, Kraftlosigkeit) berichtet, vor Übelkeit, Benommenheit und Schwindel (siehe *Tabelle 3*). Unter 80 mg Eletriptan traten nicht wesentlich mehr Nebenwirkungen auf als nach Gabe von 100 mg Sumatriptan. Dosisabhängig (sehr selten) ist das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen. Deshalb sollten Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, Senioren und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorsichtshalber keine Triptane erhalten.

Im Vergleich zu Sumatriptan besitzt Eletriptan eine höhere Selektivität zu den Arterien der Hirnhaut und der A. carotis sowie eine geringere Selektivität zu den peripheren Arterien. Dies erklärt, warum Eletriptan den koronaren Blutfluss weniger beeinflusst als Sumatriptan (19). So wurde nach intravenöser Gabe von 30 bis 120 mg Eletriptan nur ein leichter Anstieg des systolischen oder diastolischen Blutdrucks um 5 bis 13 mmHg beobachtet. Andere hämodynamische Parameter (peripherer und pulmonaler Gefässwiderstand, pulmonaler kapillärer Wedgedruck) stiegen unter Eletriptaneinnahme nur minimal an (25).

Eletriptan wird hauptsächlich zu einem aktiven Metaboliten abgebaut (4). Die Halbwertszeit nach oraler oder intravenöser Gabe beträgt unabhängig von der Dosis etwa 4 Stunden (24). Aufgrund möglicher Interaktionen mit Zytochrom-P-450A4-Hemmern sollte Eletriptan bei Einnahme von Erythromycin, Ketoconazol, Lovastatin, Clarithromycin, Ritonavir und so weiter frühestens 72 Stunden nach der letzten Einnahme verabreicht werden, da bei gleichzeitiger Einnahme die

Tabelle 3: Unerwünschte Wirkungen unter Eletriptan-Langzeitgabe und anderer von Ärzten verordneter Migränetherapie
(% bei > 1% der Migräneattacken)

	Eletriptan		Andere Therapie
	40 mg	80 mg	
Behandelte Migräneanfälle (n =)	21 674	28 428	10 331
Nebenwirkungen	(%)	(%)	(%)
Asthenie	3,9	3,1	2,4
Thoraxsymptome	0,8	0,8	1,4
Kopfschmerzen	0,7	0,9	1
Schwindel	1,6	1,8	1,5
Benommenheit	3,1	2,4	1,8
Bluthochdruck	0,7	1,2	0,9
Hyperästhesie	0,6	0,3	1,4
Parästhesie	0,5	0,5	1,5
Übelkeit	2	2,1	2,1
Dysphagie	1,3	1,4	2
Trockener Mund	0,4	1,2	0,4
Pharyngitis	1,1	0,9	1,3

Eletriptankonzentrationen im Serum bis um das Dreifache ansteigen können. Deshalb sollte auf eine Komedikation mit Eletriptan besser verzichtet werden (15). Auch sollte zwischen der Einnahme von Eletriptan und einem Ergotaminpräparat ein Mindestabstand von 24 Stunden liegen, da Ergotamin ebenfalls die Serotoninrezeptoren stimuliert. Präparate, die die für die Elimination wichtige P-Glykoproteinpumpe hemmen (z.B. Erythromycin, Verapamil, Ketoconazol), können die Eletriptankonzentrationen im Serum ebenfalls erhöhen und damit das Risiko für potenzielle Nebenwirkungen. Propranolol 80 mg hingegen beeinflusst die Eletriptanausscheidung nur so gering, dass eine Dosisanpassung nicht erfolgen muss (34).

Therapieempfehlungen

In den Leitlinien der Fachgesellschaften wird keines der Triptane bevorzugt empfohlen. Eine subkutane Verabreichung von Sumatriptan ist hinsichtlich Wirkungseintritt und erzielter Kopfschmerzresponse nach 2 Stunden den oralen Triptangaben überlegen. Sumatriptanzäpfchen oder -nasenspray haben ihren Einsatz bei Migräne mit Nausea und Erbrechen während des Anfalls. Die oralen Gaben von Naratriptan und Frovatriptan sind durch einen verzögerten Wirkungseintritt charakterisiert, Zolmitriptan und Almotriptan liegen im mittleren Wirkungsbereich. Die Wirksamkeit von Rizatriptan ist den anderen Triptanen überlegen, nicht aber der von Eletriptan 80 mg ([www.dgn.org/97.0.html?&no_cache=1&word_list\[\]=Triptane](http://www.dgn.org/97.0.html?&no_cache=1&word_list[]=Triptane)).

Almotriptan, Eletriptan und Rizatriptan gehören zu den von Migränepatienten, Hausärzten und Neurologen bevorzugten Triptanen (13). Wie Lipton und Mitarbeiter (21) ermittelten, war das Attribut Wirksamkeit bei der Selektion des Triptans

entscheidender als die Verträglichkeit. Das Nichtauftreten kardiovaskulärer Nebenwirkungen wurde von Ärzten und Patienten als wichtigstes Verträglichkeitsattribut gewertet. Mindestforderung der Migränepatienten war die Schmerzfreiheit nach 1 Stunde, während Ärzte eine anhaltende Schmerzlinderung forderten. Gladstone und Dodick (15) haben ein Stufenschema nach der Migränecharakteristik erstellt. Sie empfehlen:

- bei Migräne mit Anfällen tagsüber ein Triptan 1. Wahl: Almotriptan 12,5 mg, Eletriptan 80 mg oder Rizatriptan 10 mg
- bei gastrointestinalen Begleitsymptomen: die subkutane oder intranasale Verabreichung von Triptanen oder Triptane mit schnell einsetzender Wirkung
- bei schlechter Verträglichkeit von Triptanen in der Vergangenheit: Almotriptan 12,5 mg oder Naratriptan 2,5 mg
- bei lang anhaltenden Migräneattacken oder häufigem Wiederauftreten der Kopfschmerzen nach anfänglicher Besserung: ein Triptan der 1. Wahl, ein Triptan mit langer Halbwertszeit (z.B. Frovatriptan 2,5 mg, Naratriptan 2,5 mg)
- bei Migräne in Zusammenhang mit der Menstruation: ein kurz wirksames Triptan (wenn es häufig zum Wiederauftreten der Kopfschmerzen kommt und NSAR oder Östrogene nicht ausreichen): Frovatriptan 2 × 2,5 mg, Naratriptan 2 × 1 bis 2,5 mg, Zolmitriptan 2 × 2,5 mg oder Sumatriptan 3 × 25 mg.

Zum Einsatz von Eletriptan

Wie alle Triptane sollte Eletriptan nur bei Patienten eingesetzt werden, die mit der üblichen Schmerzbehandlung nicht suffizient therapiert werden können (30). Die höheren Kosten der Behandlung mit Eletriptan im Vergleich zu einer Behandlung mit herkömmlichen antientzündlichen Medikamenten rechtfertigen sich durch die Senkung der indirekten Kosten. Denn Arbeitszeitausfall oder eine eingeschränkte Arbeitsfähigkeit waren unter der Behandlung mit Eletriptan signifikant geringer (35). Hinsichtlich der Kosten-Wirksamkeits-Berechnung ist die Behandlung mit Eletriptan attraktiv (siehe *Tabelle 2*). Eine Non-Response auf Sumatriptan oder ein anderes Triptan ist nicht gleichbedeutend mit Non-Response auf Eletriptan, weshalb ein Wechsel auf Eletriptan bei Nichtansprechen auf ein anderes Triptan angezeigt ist (3). Je früher die Behandlung begonnen wird, umso grösser ist vermutlich der Behandlungserfolg (2). Bei unzureichendem Therapieerfolg mit 40 mg Eletriptan kann durch Einnahme der 80-mg-Dosis in einem hohen Prozentsatz suffizient therapiert werden, ohne dass sehr viel mehr Nebenwirkungen toleriert werden müssen (23). ■

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Reto Agosti
Kopfweh-Zentrum Hirslanden
Münchhaldenstrasse 33, 8008 Zürich
E-Mail: info@kopfwww.ch

Interessenlage: Die Autoren erhielten ein Honorar von der Firma Pfizer für das Anfertigen des Reviews.

Das Literaturverzeichnis ist unter www.kopfwww.ch/services/services.html einsehbar.