

Akuttherapie der Migräne

Im Bereich der Akutbehandlung der Migräne tut sich derzeit einiges. Neben den neuen Substanzen (Gepante und Ditane) wollen die nicht invasiven, neuromodulativen Verfahren den etablierten Triptanen und Analgetika den Platz streitig machen. Wenn wir den Patienten weitere Optionen zur Attackentherapie bieten können, kann das zu einer Verbesserung der Lebensqualität und zu einer Reduktion des Leidensdrucks beitragen.

Foto: zVg



Andreas R. Gantenbein

von **Andreas R. Gantenbein¹**

Eine Migränebehandlung beginnt mit der Diagnose, die aufgrund der sorgfältigen Anamnese und der normalen neurologischen Untersuchung gestellt wird. Die Therapie kann dann auf 3 Säulen aufgebaut werden, wobei neben der Diagnose die korrekte Information über die Krankheit das Dach bildet (1). Die erste Säule stellt die Akutbehandlung dar, auf die in diesem Artikel näher eingegangen wird. Daneben stehen die medikamentösen Prophylaxen und die nicht medikamentösen Optionen zur Verfügung (2). Die Akutbehandlung soll stratifiziert sein (3) (*Abbildung*), das heisst, dass sich die Medikation und die Galenik nach der Schmerzstärke und den Begleitsymptomen richten. Während Triptane weiterhin die beste Wirksamkeit aufweisen, können auch einfache und nicht steroidale Analgetika (NSAR) eingesetzt werden (4). Als neue Wirkstoffklassen werden in naher Zukunft die Gepante (kleinmolekulare CGRP-Antagonisten) sowie die Ditane (5-HT_{1F}-Serotonin-Rezeptor-Agonisten) auf den Schweizer Markt kommen (5, 6).

Gibt es auch nicht medikamentöse Akuttherapien?

Eine kürzlich durchgeführte Internetstudie führte Entspannung, Schlaf und «Eis auflegen» als die meistgesuchten Begriffe zur Akutbehandlung auf (7). Schlafen («nappen») stellt somit nicht nur bei Kindern, sondern auch bei Erwachsenen eine häufige Methode dar, um die Attacke zu lindern (8). Die Evidenz dieser «Hausmittel» beruht somit eher auf Empirie beziehungsweise Erfahrungswerten denn auf kontrollierten Studien, die natürlich gerade für Kälte oder Schlaf nicht verblindet durchführbar sind. Für die Akupunktur besteht geringe Evidenz, dass sie auch in der Akutsituation wirksam sein

kann (9). Zu den neuromodulativen Verfahren, sei es mit transkranieller Magnetstimulation (TMS), elektrischer Stimulation am Trigeminalganglion (eTNS), am Vagusnerv (VNS) oder sogar an peripheren Nerven (REN), wurden in den letzten Jahren teilweise grössere Studien durchgeführt (10). Einige davon konnten eine bessere Wirksamkeit zur Schmerzlinderung innert 2 Stunden gegenüber der Sham-Kontrolle zeigen (10).

Triptane

Das erste Triptan, Sumatriptan, kam in der Schweiz vor 30 Jahren auf den Markt. Auch wenn sich die vaskuläre Theorie für die Entstehung der Migräne später als falsch herausstellte, bleibt es die erste Substanz, die aufgrund eines spezifischen Mechanismus für die Migränetherapie entwickelt wurde. Inzwischen wird vermutet, dass die Triptane über den 5HT_{1B/1D}-Rezeptor auch auf das CGRP-System einwirken (11). Die Wirksamkeit, aber auch die gute Verträglichkeit aller 7 in der Schweiz erhältlichen Triptane ist in zahlreichen Studien und Metaanalysen ausreichend belegt (12). In der *Tabelle* sind die unterschiedlichen galenischen Formen dargestellt (13). Bereits in der Entwicklung der Triptane zeigte sich, dass die Vasokonstriktion primär im Bereich der zerebralen und nicht der kardialen Gefässe stattfindet. Trotzdem sind bei Patienten mit zerebro- und kardiovaskulären Erkrankungen Triptane formal kontraindiziert. Neuere Studien weisen nun darauf hin, dass das Risiko für vaskuläre Ereignisse unter einer Triptantherapie nicht erhöht ist (14). Diese Daten würden sogar dafür sprechen, dass im «individuellen Consent» – nicht zuletzt bei Patienten mit Clusterkopfschmerzen, wo kaum andere rasch wirksame medikamentöse Therapien zur Verfügung stehen – Triptane trotzdem weiter eingesetzt werden könnten. Der Einsatz von Triptanen während der Auraphase ist wahrscheinlich nicht gefährlich, jedoch zeigt sich eine schlechtere Wirksamkeit (15, 16). Seit Kurzem können Triptane unter speziellen Bedingungen direkt in den Apotheken abgegeben werden (Liste B+).

¹ Neurologie am Untertor, Bülach & Rehaklinik Zurzach Care, Bad Zurzach

Analgetika und NSAR

Neben den Triptanen zeigen NSAR bei der akuten Migräne die beste Wirksamkeit (17). In der *Tabelle* sind die häufigsten in der Schweiz verfügbaren Präparate aufgelistet (13). Die Wirksamkeit von Paracetamol, vor allem bei stärkeren Schmerzzuständen, wird je länger, je mehr infrage gestellt (18). Der Wirkstoff kommt deswegen nur bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von anderen Akutmitteln infrage. Opioide und Opiate sollten bei primären Kopfschmerzen nicht eingesetzt werden. In der *Abbildung* ist die vom Autor empfohlene Strategie bezüglich einer stratifizierten Akutbehandlung der Migräne schematisch dargestellt (3).

Notfallbehandlung und Status migrainosus

Für die notfallmässige Migränebehandlung hat sich Aspirin 1000 mg i.v. bewährt, es kann auch mit Metoclopramid kombiniert werden (19, 20). Für die Behandlung des Status migrainosus existieren keine grösseren kontrollierten Studien (2). Es gibt Hinweise darauf, dass die i.v. Gabe von Valproat wirksam sein kann, jedoch ist das Medikament nicht für die Akutbehandlung zugelassen und insgesamt hinsichtlich teratogener Effekte mit grösster Zurückhaltung einzusetzen. Es bieten sich natürlich vorwiegend parenterale, rasch wirkende Substanzen an, neben i.v. Analgetika (z. B. Metamizol) auch Sumatriptan subkutan oder aber Steroide (2). Auf Opiate sollte auch im Notfall bei primären Kopfschmerzen verzichtet werden.

Neue Substanzen

Vor ungefähr 20 Jahren setzte man grosse Hoffnungen auf die neuen CGRP-Antagonisten: Olcagepant, das nur als Infusion verfügbar war, und später auch das orale Telcagepant. Die Euphorie wurde jedoch jäh gebremst, weil sich bei prophylaktischer Anwendung von Telcagepant Transaminasenerhöhungen zeigten und deshalb die Zulassungsprogramme von der Firma gestoppt wurden.

Gepante: Im Sog der monoklonalen Antikörper wurden auch die «Kleinmoleküle» (Gepants) weiterentwickelt, und es stehen heute 4 Substanzen kurz vor der Zulassung in Europa (21). Während die Wirksamkeitsdaten nicht mit den damaligen von Telcagepant und nicht ganz mit denjenigen der Triptane mithalten können, sieht es bei der Sicherheit und der Verträglichkeit wahrscheinlich besser aus. Als Besonderheit eröffnet Rimegepant ein neues Therapiefeld, wobei die Substanz sowohl akut als auch prophylaktisch eingesetzt werden kann (6). Ditane: Obwohl die kardiovaskulären Risiken der Triptane wahrscheinlich eher überschätzt werden, wurde seit längerem an einem Serotonin-Rezeptor-Agonisten geforscht, der diese Eigenschaften nicht aufweist. Mit der Substanz Lasmiditan, die am 5-HT_{1F}-Rezeptor ansetzt, wurde diese gefunden (5). Wir sind gespannt, wie sich die Therapielandschaft mit diesen neuen Möglichkeiten weiterentwickelt.

Spezielle Situationen

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Empfehlungen zur Therapie der Migräne in der Schwangerschaft und der Stillzeit sind in der Schweiz etwas zurückhaltend. Primär wird auf Paracetamol oder

Tabelle:

Akutbehandlung der Migräne (alphabetische Reihenfolge, mod. nach [13])

| Gruppe | Substanz | Galenik | Dosierung (mg) |
|---------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| Triptane | Almotriptan | p.o. | 12,5 |
| | Eletriptan | p.o. | 40/80 |
| | Frovatriptan | p.o. | 2,5 |
| | Naratriptan | p.o. | 2,5 |
| | Rizatriptan | p.o. | 5 bis 10 |
| | Sumatriptan | p.o., nasal, s.c. | 50, 10/20, 6 |
| | Zolmitriptan | p.o., nasal | 2,5; 2,5/5 |
| Analgetika und NSAR | Acetylsalicylat | p.o., i.v. | 500 bis 1000 |
| | Diclofenac | p.o., i.m., s.c. | 50 bis 150 |
| | Ibuprofen | p.o. | 600 bis 800 |
| | Mefenaminsäure | p.o. | 500 |
| | Metamizol | p.o., i.v. | 500 bis 1000 |
| | Naproxen | p.o. | 500 |
| Antiemetika | Domperidon | p.o., Supp. | 10 |
| | Metoclopramid | p.o., i.v. | 10 |

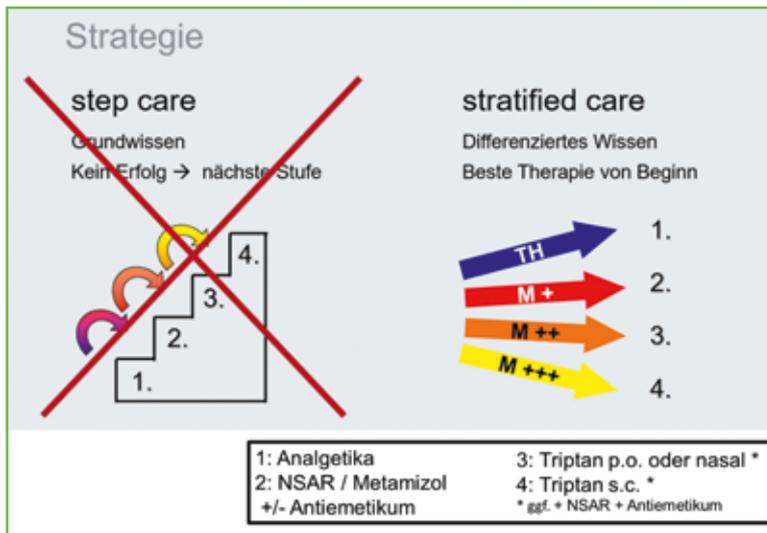


Abbildung: Empfohlene Strategie in der Akutbehandlung der Migräneattacken (mod. nach [19] und Prof. Peter Sandor, Zurzach). Der Autor empfiehlt, bei der Akutbehandlung der Migräne keine Schritt-für-Schritt-Therapieeskalation, sondern mit einer A-priori-Stratifizierung je nach Stärke der Attacken vorzugehen. Abkürzungen: TH: Tension Type Headache (Spannungskopfschmerzen), M+: leichte Migränattacke, M++: mittelschwere bis schwere Migräneattacke, M+++ : sehr schwere Migräneattacke

Antiemetika verwiesen. In den ersten beiden Trimenen können auch NSAR eingesetzt werden. Da aus Daten von langjährig geführten Triptanregistern kein erhöhtes Komplikations- oder Missbildungsrisiko hervorgeht, haben verschiedene Länder die Empfehlungen bereits angepasst und verweisen auf deren Einsatz (22, 23).

Kinder und Jugendliche

Wie eingangs erwähnt, kann Schlafen für viele Kinder ausreichend sein. Verschiedene Analgetika oder Antiemetika können mit entsprechender Dosisanpassung ebenfalls eingesetzt werden. In der Schweiz ist Sumatriptan 10/20 mg nasal als einziges Triptan ab 12 Jahren

zugelassen (24). Die Datenlage wäre jedoch ausreichend, um bei unzureichendem Ansprechen auf Analgetika nach entsprechender Aufklärung auch den Einsatz weiterer Triptane (Zolmitriptan 2,5/5 mg, Rizatriptan 5/10 mg und Almotriptan 12,5 mg) zu rechtfertigen.

Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MÜKS)

Seit der etwa gleichzeitigen Beschreibung der Chronifizierung von Kopfschmerzen bei übermäßigem Analgetikagebrauch vor 40 Jahren von Hansruedi Isler und Lee Kudrow hat sich die Diagnose gewandelt und wird weiterhin diskutiert (25, 26). Oft bleibt die «Huhn oder Ei»-Frage ungelöst beziehungsweise die Abgrenzung zwischen Ursache und Folge vage. Nicht selten wird der Kunstbegriff «chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch» verwendet, was das Problem ebenso wenig löst. Neben gewissen Sucht- und Abhängigkeitsmechanismen (27, 28) zeigen sich auch Rezeptorregulierungen (29), die zu der Chronifizierung beitragen und wahrscheinlich bei etwa 10 Einnahmetagen pro Monat beginnen können.

Hinsichtlich der neuen Substanzen ist die Datenlage noch unklar, die CGRP-Blocker scheinen bisher jedoch nicht mit MÜKS assoziiert zu sein (30). Es erscheint mir wichtig – gerade in Anbetracht der neuesten Therapieleitlinien, in deren Rahmen nicht mehr in jedem Fall ein Entzug oder eine Pause und teilweise auch monoklonale Antikörper als Therapie empfohlen werden (31) –, das Wording insofern anzupassen, dass bei den Patienten nicht zusätzlich Schuldgefühle geweckt werden. Anstatt «Du sollst nicht an mehr als 10 Tagen behandeln!» verwenden wir besser: «Wir setzen die prophylaktischen Massnahmen so ein, dass Sie nicht an mehr als 10 Tagen behandeln müssen.» ●

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Andreas R. Gantenbein
Neurologie am Untertor
Erachfeldstrasse 2
8180 Bülach
E-Mail: andreas.gantenbein@zurzachcare.ch

Interessenkonflikte: Prof. Dr. med. Andreas R. Gantenbein hat in den vergangenen 3 Jahren von folgenden Firmen Honorare für Vorträge und/oder Beratung erhalten: Allergan/AbbVie, Almirall, Biogen, BioMed, Curatis, Eli Lilly, Grünenthal, Lundbeck, Neurilite, Novartis, Sanofi, TEVA/Mepha.

Merkmale:

- **Triptane sind derzeit die wirksamsten Akuttherapien für die Migräne. Das vaskuläre Risiko kann möglicherweise relativiert werden.**
- **Analgetika können allein oder in Kombination eingesetzt werden.**
- **Neue Substanzen (Gepante und Ditane) und neuromodulative Verfahren erweitern das Therapieangebot.**
- **Die neuen monoklonalen Antikörper können trotz Medikamentenübergebrauch wirksam sein.**

Referenzen:

1. Gantenbein AR et al.: Evidenzbasierte Migränetherapie. Schweizer Zeitschrift für Psychiatrie & Neurologie 2013;1:8-12.
2. Diener HC et al.: Treatment of migraine attacks and prevention of migraine Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. Clin Transl Neurosci 2019; 1-40.
3. Lipton RB et al.: Stratified care vs step care strategies for migraine: the disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. JAMA 2000;284(20):2599-2605.
4. Xu H et al.: Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. J Headache Pain 2016;17(1):113.
5. Kuca B et al.: Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. Neurology 2018;91(24):e2222-32.
6. Lipton RB et al.: Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. N Engl J Med 2019;381(2):142-149.
7. Bojazar R et al.: Googling migraine: a study of Google as an information resource of migraine management. Cephalalgia 2020; 40(14):1633-1644.
8. Vgontzas A et al.: Napping behavior in adults with episodic migraine: a six-week prospective cohort study. Sleep 2022;45(3):zsab273.
9. Melchart D et al.: Acupuncture for recurrent headaches: a systematic review of randomized controlled trials. Cephalalgia 1999;19(9):779-786.
10. Clark O et al.: Non-invasive neuromodulation in the acute treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Neurol Sci 2022;43(1):153-165.
11. Edvinsson L et al.: Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. Pharmacol Ther 2012;136(3):319-333.
12. Ferrari MD et al.: Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia 2002;22(8):633-658.
13. Therapiekommission der Schweizer Kopfwehgesellschaft: Therapieempfehlungen für primäre Kopfschmerzen 2019. https://www.headache.ch/download/Content_attachments/FileBaseDoc/SKG_Therapieempfehlungen_DE_19_WEB.pdf. Letzter Abruf: 19.5.22.
14. Ghanshani S et al.: Risk of acute myocardial infarction, heart failure, and death in migraine patients treated with triptans. Headache 2020;60(10):2166-2175.
15. Bates D et al.: Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Neurology 1994;44(9):1587-1592.
16. Olesen J et al.: No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Eur J Neurol 2004;11(10):671-677.
17. Vander Pluym JH et al.: Acute treatments for episodic migraine in adults: a systematic Review and meta-analysis. JAMA 2021; 325(23):2357-2369.
18. Moore RA et al.: Overview review: comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. Eur J Pain 2015;19(9):1213-1223.
19. Diener HC et al.: Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. Cephalalgia 1999;19:581-588.
20. Colman I et al.: Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2004;329(7479):1369-1373.
21. Cohen F et al.: Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeted monoclonal antibodies and antagonists in migraine: current evidence and rationale. BioDrugs 2022:1-18.
22. Amundsen S et al.: Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. Nat Rev Neurol 2015;11(4):209-219.
23. Marchenko A et al.: Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. Headache 2015;55(4):490-501.
24. Fachinformation Imigran® Nasenspray. <https://compendium.ch/product/62624-imigran-nasenspray-10-mg>. Letzter Abruf: 26.6.22.
25. Isler H.: Migraine treatment as a cause of chronic migraine. In: Advances in migraine Research and Therapy (Editor Rose FC). Raven Press 1982:159-164.
26. Kudrow L.: Paradoxical effects of frequent analgesic use. Adv Neurol 1982;33:335-341.
27. Dai W et al.: Enhanced functional connectivity between habenula and salience network in medication-overuse headache complicating chronic migraine positions it within the addiction disorders: an ICA-based resting-state fMRI study. J Headache Pain 2021;22(1):107.
28. Takahashi TT et al.: Medication overuse and drug addiction: a narrative review from addiction perspective. J Headache Pain 2021; 22(1):32.
29. Sun-Edelstein C et al.: The evolution of medication overuse headache: history, pathophysiology and clinical update. CNS Drugs 2021;35(5):545-565.
30. Lo Castro F et al.: Safety and risk of medication overuse headache in lasmiditan and second-generation gepants: a rapid review. Drug Healthc Patient Saf 2021;13:233-240.
31. DGN-Therapieleitlinien: Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse Headache = MOH) <https://dgn.org/leitlinien/II-030-131-kopfschmerz-bei-uebergebrauch-von-schmerz-oder-migraenemitteln>. Letzter Abruf: 19.5.22.