

Das Migräne-Chamäleon und die Triptanwelt - Migräne erkennen und erfolgreich therapieren

Peter Weber und Boris Zernikow

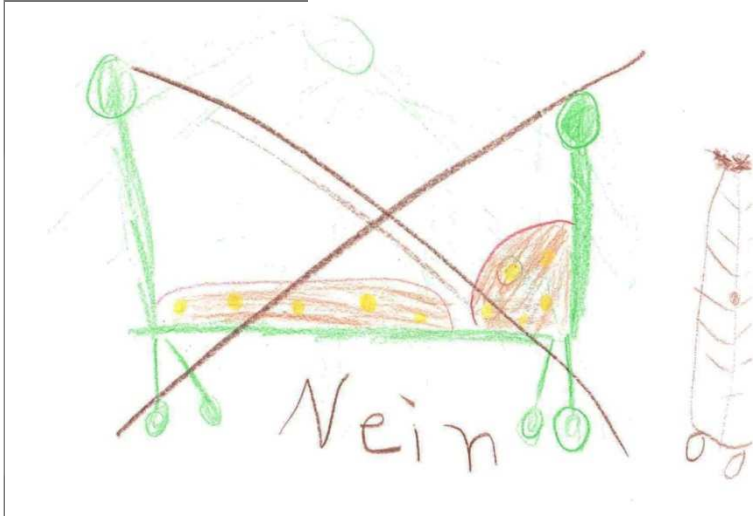
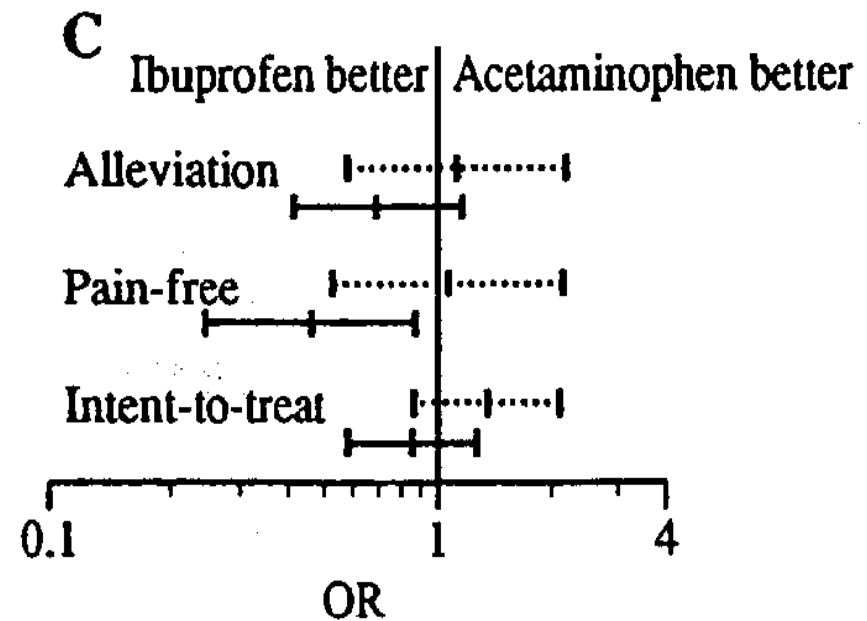
Attackentherapie – Vorgehen

- **Allgemeinmaßnahmen**

- Reizabschirmung, lokale Kühlung....
→ nur unterstützend !

- **Ibuprofen***

10-15 mg/kg p.o.



Attackentherapie – Vorgehen

- **Allgemeinmaßnahmen**
 - Reizabschirmung, lokale Kühlung....
 - nur unterstützend !
- **Ibuprofen***
 - 10-15 mg/kg p.o. ODER/bei Therapieversagen
- **Sumatriptan (Imigran®)**
 - 10-20 mg nasal / ED (max. 40 mg / d)
 - Je früher, desto besser wirksam; bei Aura: sicher in der Aura aber ggf. wirksamer bei Schmerzbeginn
- **Metamizol / Solu-Decortin H® / ASS** bei schweren Attacken
- ggf. Triptanrotation
- ggf. Triptan plus NSAR

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) Rezeptoren

- 5-HT-Rezeptoren (Serotonin-Rezeptoren)
 - ZNS,
 - Magen-Darm-Trakt,
 - Herz-Kreislaufsystem
 - Blut
- Physiologisch: Blutgerinnung, Lernprozesse, Steuerung des Tag-Nacht-Rhythmus
- Pathologisch: Migräne, pulmonaler Hypertonie, Depression, Schizophrenie, Essstörungen, Übelkeit und Erbrechen

- 14 verschiedenen 5-HT-Rezeptoren
- 7 Familien: 5-HT1 bis 5-HT7
 - 5-HT1B; 5-HT1D und 5-HT1F => Migräne
 - 5-HT1B => Koronararterien
 - 5-HT2A: Antidepressiva (SSRI)
 - 5-HT3: Antagonisten Ondansetron, Palonosetron und Tropisetron (Erbrechen)

Triptane

- Selektive 5-Serotonin (5HT_{1B/1D}) Agonisten
 - Hemmung der Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide
 - Kraniale Vasokonstriktion (?)
 - Peripher, trigeminale Inhibition
 - Inhibition der Weiterleitung nociceptiver Afferenzen im Trigemminus-Komplex

Triptane - generelle Nebenwirkungen

- Müdigkeit,
- Missempfindungen im Bereich der Haut
- Engegefühl im Bereich der Brust und im Bereich des Halses: „Triptangefühl“
- Schweregefühl in den Armen und Beinen
- Schwindel
- Schlechter Geschmack (Sumatriptan ca. 25% > Zolmitriptan ca. 6,5%)
- Schwere NW
 - Infarkt (5-HT_{1B} Rezeptoren Herzkranzgefäße, Zerebralarterien)
- Triptan induzierter Kopfschmerz: cave bei mehr als 5 mal pro Monat

Triptane und Kinder

Evers 2013

- 6 “crossover” und 11 “parallel group” Studien
- Schmerzfreiheit nach 2h
 - 36 % in crossover Studien (17% Placebo)
 - 33 % in parallel group Studien (26% Placebo)
- Schmerzreduktion nach 2 h
 - Triptane > Placebo
- “crossover” 5 von 6; “parallel group” 3 von 11 **positiv**
- Mindestens ein positiver RCT bei Kindern/Jugendlichen
 - Sumatriptan (10 oder 20 mg Nasal Spray)
 - Zolmitriptan (2,5 oder 5 mg Tabletten)
 - Rizatriptan (5 oder 10 mg Tabletten)
 - Almotriptan (12,5 mg Tabletten)

Evers S

The Efficacy of
Triptans in Childhood
and Adolescence
Migraine

Curr Pain Headache
Rep (2013) 17:342

Triptane

„Class 1“ (schnelle und stark)

- **Sumatriptan (Imigran®)**
Filmdolette 50/100 mg
Nasenspray 10/20 mg
Autoinjektor subkutan 6 mg
- **Zolmitriptan (Ascotop®)**
Film-/Schmelzdolette 2,5/5 mg
Nasenspray 2,5/5 mg
- **Rizatriptan (Maxalt®)**
Film-/Schmelzdolette 5/10 mg
- **Almotriptan (Almogran®)**
Filmdolette 12,5mg
- **Eletriptan (Relpax®)**
Filmdolette 20/40 mg

„Class 2“ (schwach und lang)

- **Naratriptan (Naramig®)**
Filmdolette 2,5 mg
- **Frovatriptan (Allegro®)**
Filmdolette 2,5 mg

Sumatriptan (Imigran) – der Standard

- Seit 1993 in Deutschland auf dem Markt
- 1. Generation Triptan
 - Tablette (50 mg, 100 mg), geringe Bioverfügbarkeit (17%)
 - Intensiv bitterer Geschmack
 - Fertigspritze
 - Imigran 6 mg-s.c. Kartuschen zum Auswechseln und Anwendung mit dem Glaxopen
 - Sumatriptan 6 mg s.c. Hormosan Fertigspritze (Einmalinjektor)
 - Sumatriptan 6 mg s.c. im nadelfreien SUMAVEL DosePro-Injektor
 - Nasenspray (10 mg, 20 mg) (intestinal resorbiert)
 - Zäpfchen (25 mg)
- Zulassung bei Kindern in Europa (10 mg NS)

Pädiatrische Triptanstudien

Sumatriptan nasal

- bisher die meisten veröffentlichten randomisierten und placebokontrollierten Studien bei Kindern
- Wirksamkeit bezgl. Kopfschmerzbesserung konnte sowohl nach einer als auch nach zwei Stunden postdose gezeigt werden – auf dem Niveau der Wirksamkeit bei Erwachsenen (55-68%)

Zolmitriptan (Ascotop®) – der Jocker

- Film-/Schmelztablette (2,5 mg; 5 mg Orangengeschmack)
- Nasenspray 2,5 oder 5 mg; 100 µl (wird rasch intranasal resorbiert)
 - Anschlagszeit: ca. 15 Minuten; ca. 50% der Patienten können normale Tätigkeiten nach 1 h wieder aufnehmen
- Dosis
 - < 30 kg 2,5 mg
 - ≥ 30 kg 5,0 mg
- Im Vergleich zu Sumatriptan
 - Bessere Passage Blut-Hirn-Schranke
 - Bessere intestinale Resorption (auch Schmelztablette wird intestinal resorbiert, nicht über die Mundschleimhaut; Bioverfügbarkeit 40%)
 - Längere HWZ
 - Ggf. mehr NW

Almotriptan (Almogran®) – die orale Alternative

- Filmtablette 12,5 mg; Dolortriptan® rezeptfrei
- schnell, schonend und nachhaltig
- Bioverfügbarkeit ca. 70%

Rizatriptan (Maxalt®) - der Sprinter

- Film-/Schmelztablette (5 mg (< 39 kgKG), 10 mg)
- Schnelle Wirkung – schlechte Durchhaltequalität (d.h. über 30% Wiederkehrkopfschmerz)
- Bioverfügbarkeit ca. 45%
- Bitterer Geschmack

Eletriptan (Relpax®) – der Ausputzer

- Filmtablette 20/40 mg
- In hohen Dosen extrem gut wirksam
- Bioverfügbarkeit ca. 50%

Class 2

- Naratriptan
- Frovatriptan

Naratriptan (Naramig®) – der Durchhalter

- Filmtablette 2,5 mg (Dosis Jugendliche: 2,5 bis 5 mg)
- Formigran® rezeptfrei
- Langsamer Wirkeintritt (bis zu 4h) - lange Wirkung (etwas weniger lang als Frovatriptan) – wenig Nebenwirkungen
- Bioverfügbarkeit ca. 70%

Frovatriptan (Allegro®) – der Sanfte

- Filmtablette 2,5 mg
- Geringstes Ansprechen von allen Triptanen, aber am wenigsten NW und lange Wirkung (geringste Rate an Wiederkehrkopfschmerz)

Zulassung für Kinder und Jugendliche

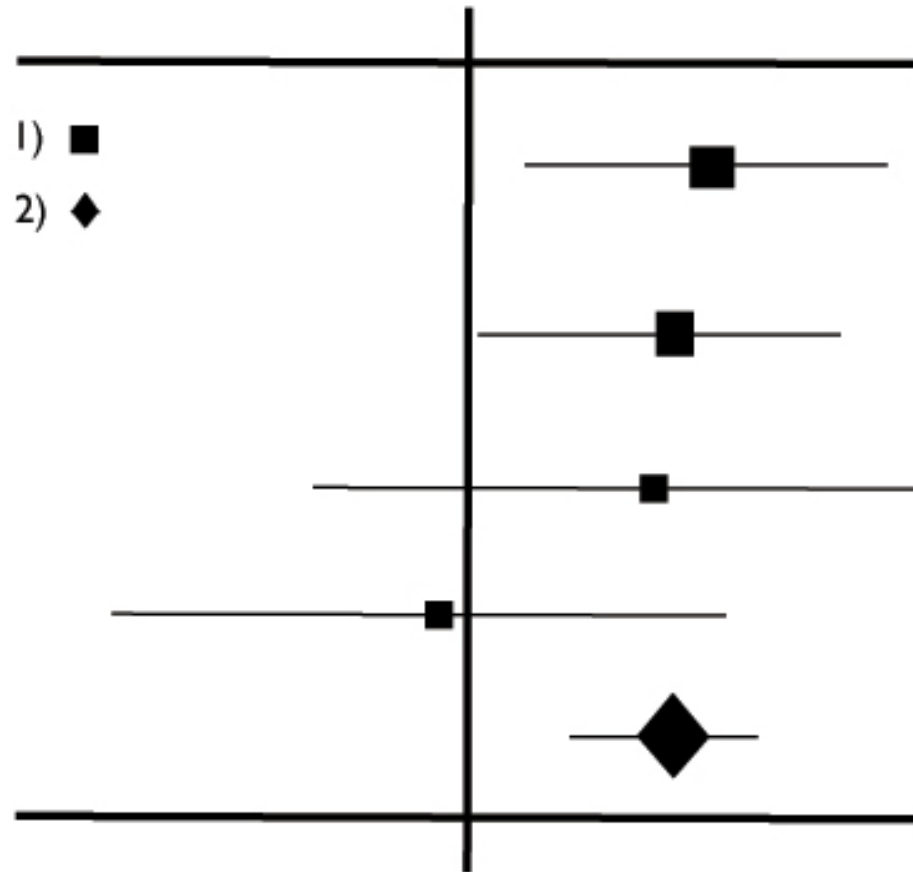
EMA

- **Sumatriptan (Imigran®)** Nasenspray 10/20 mg
- **Zolmitriptan (Ascotop®)** Nasenspray 2,5/5 mg

FDA

- **Almotriptan (Almogran®)(12-17 J)** Filmtablette 12,5mg
- **Rizatriptan (Maxalt®)(6-17 J)** Film-/Schmelztablette 5/10 mg
(5 mg bei 20-39 kg)
- **Zolmitriptan (Ascotop®)(12-17 J)** Nasenspray 2,5/5 mg
- **Sumatriptan/Naproxen (Treximet®)** 10 mg/60 mg oder 85 mg/500 mg

Daten von Erwachsenen



RESEARCH ARTICLE

Open Access



Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans

Haiyang Xu, Wei Han, Jinghua Wang and Mingxian Li*

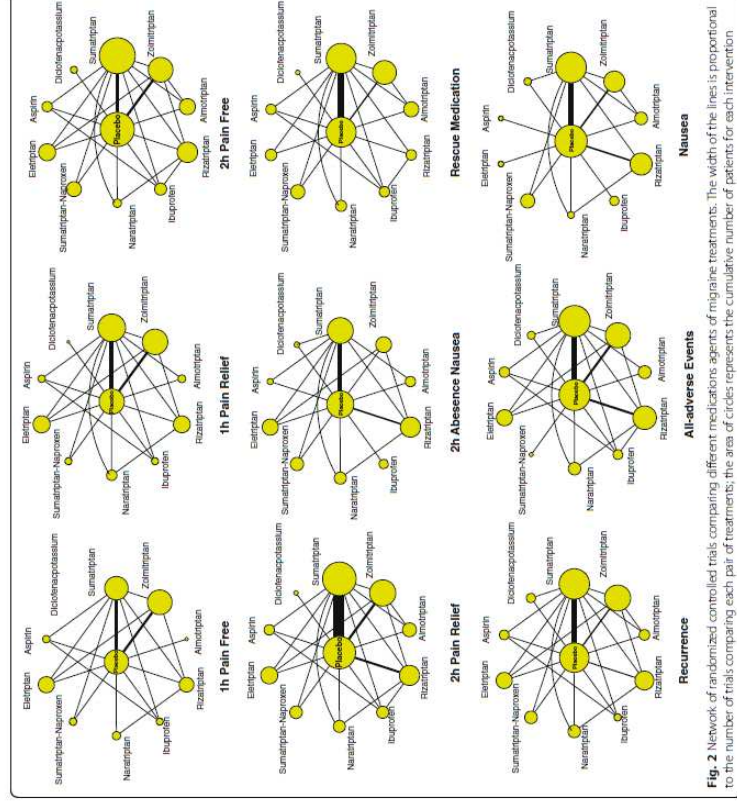


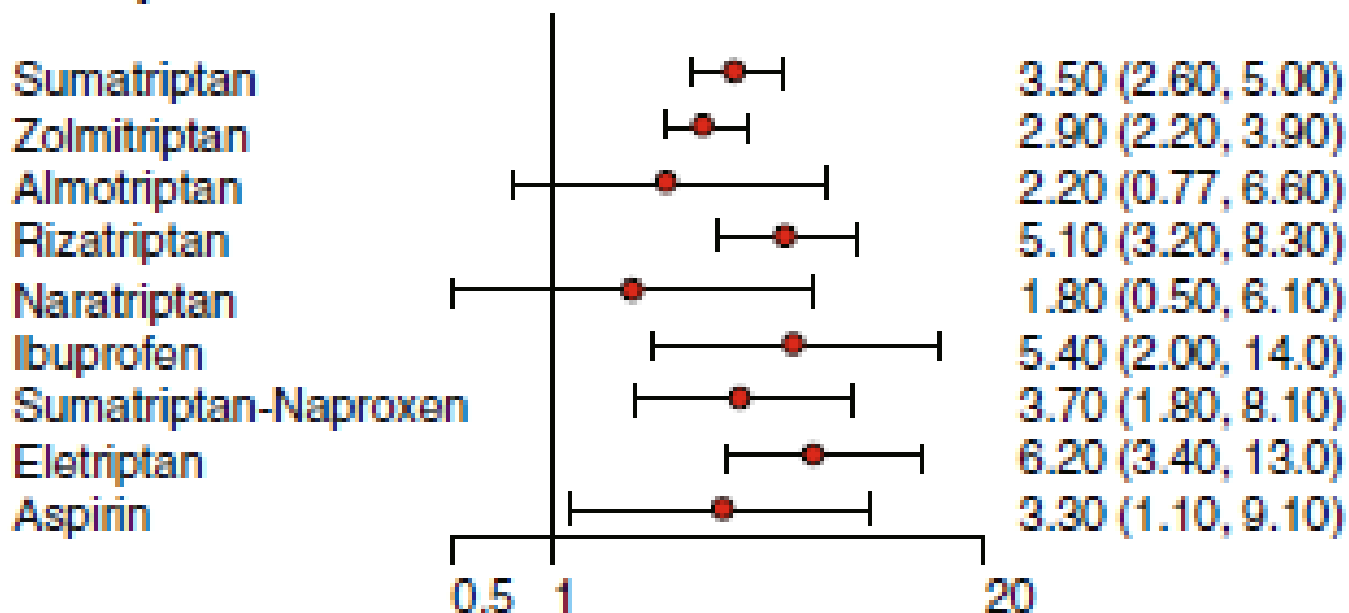
Fig. 2 Network of randomized controlled trials comparing different medications agents of migraine treatments. The width of the lines is proportional to the number of trials comparing each pair of treatments; the area of circles represents the cumulative number of patients for each intervention

Schmerzfreiheit nach 1 Stunde

1h Pain Free

Compared with Pabebo

OR (95% *CrI*)

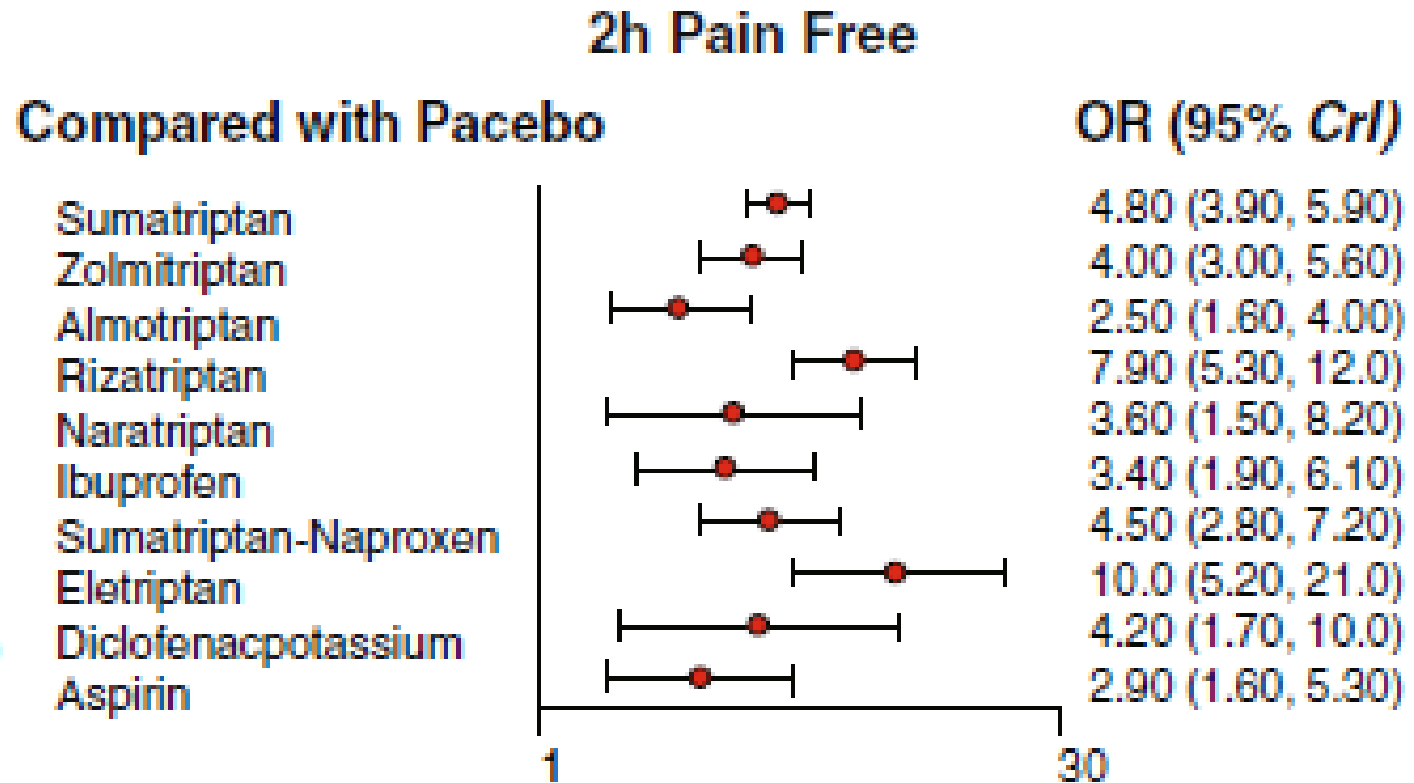


Xu H, Han W, Wang J, Li M.

Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans.

J Headache Pain. 2016 Dec;17(1):113

Schmerzfreiheit nach 2 Stunden



Xu H, Han W, Wang J, Li M.

Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans.

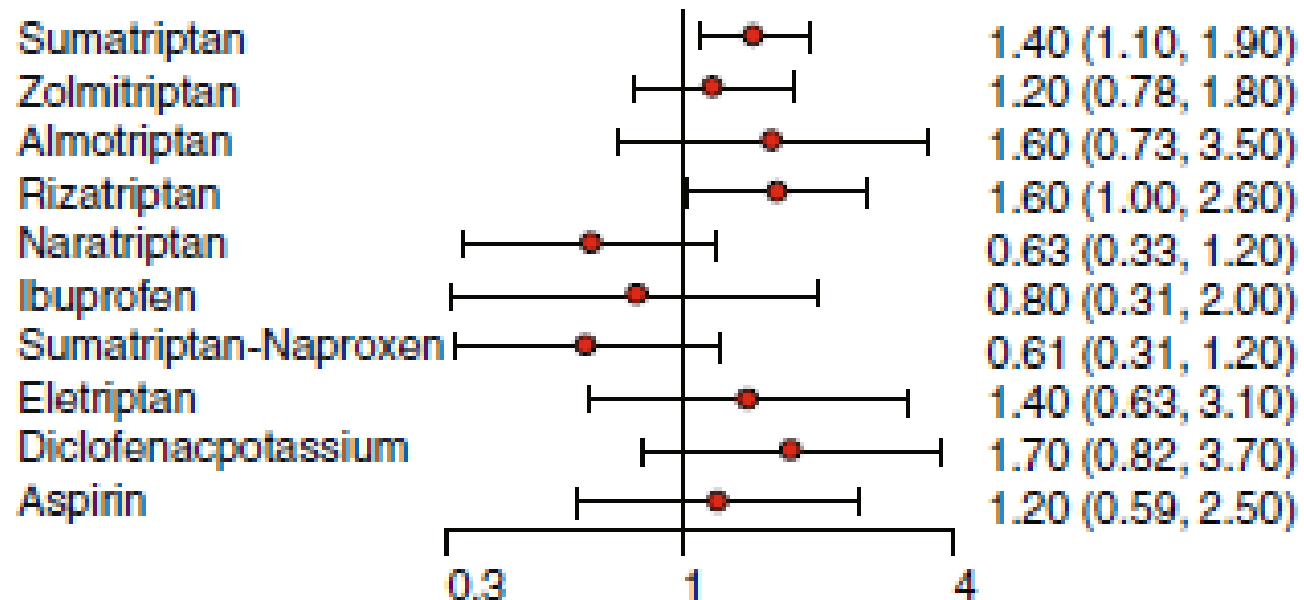
J Headache Pain. 2016 Dec;17(1):113

Wiederkehrkopfschmerz

Recurrence

Compared with Placebo

OR (95% CrI)



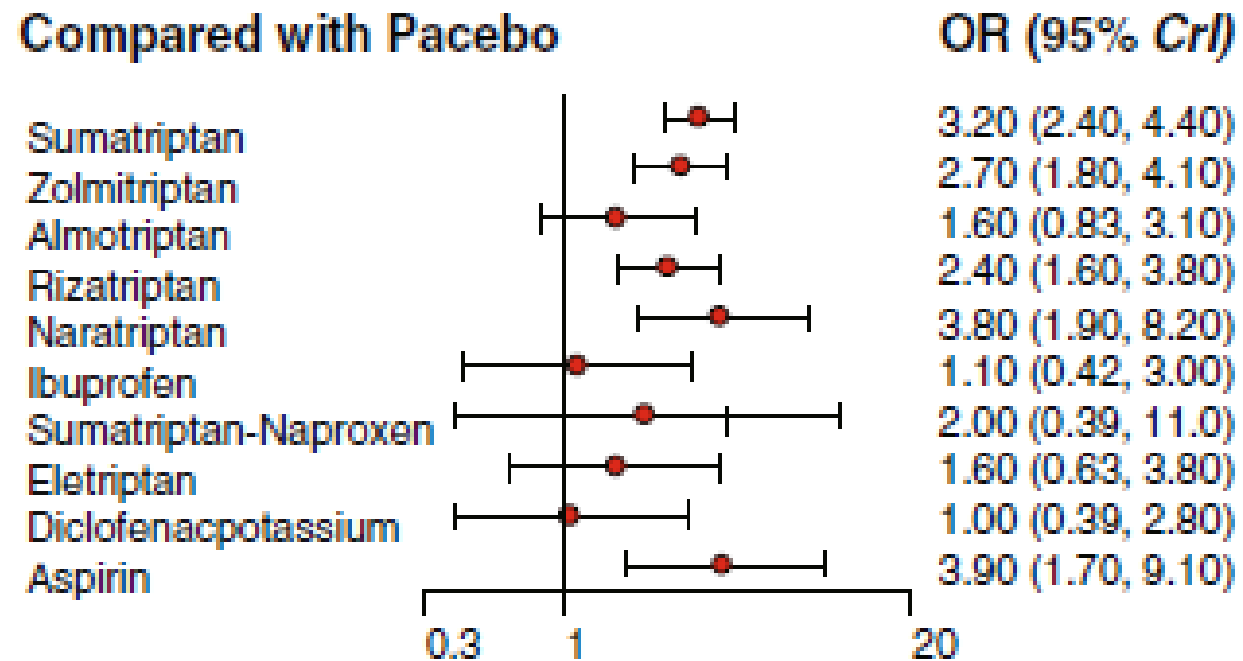
Xu H, Han W, Wang J, Li M.

Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans.

J Headache Pain. 2016 Dec;17(1):113

Nebenwirkungen

All-adverse Events

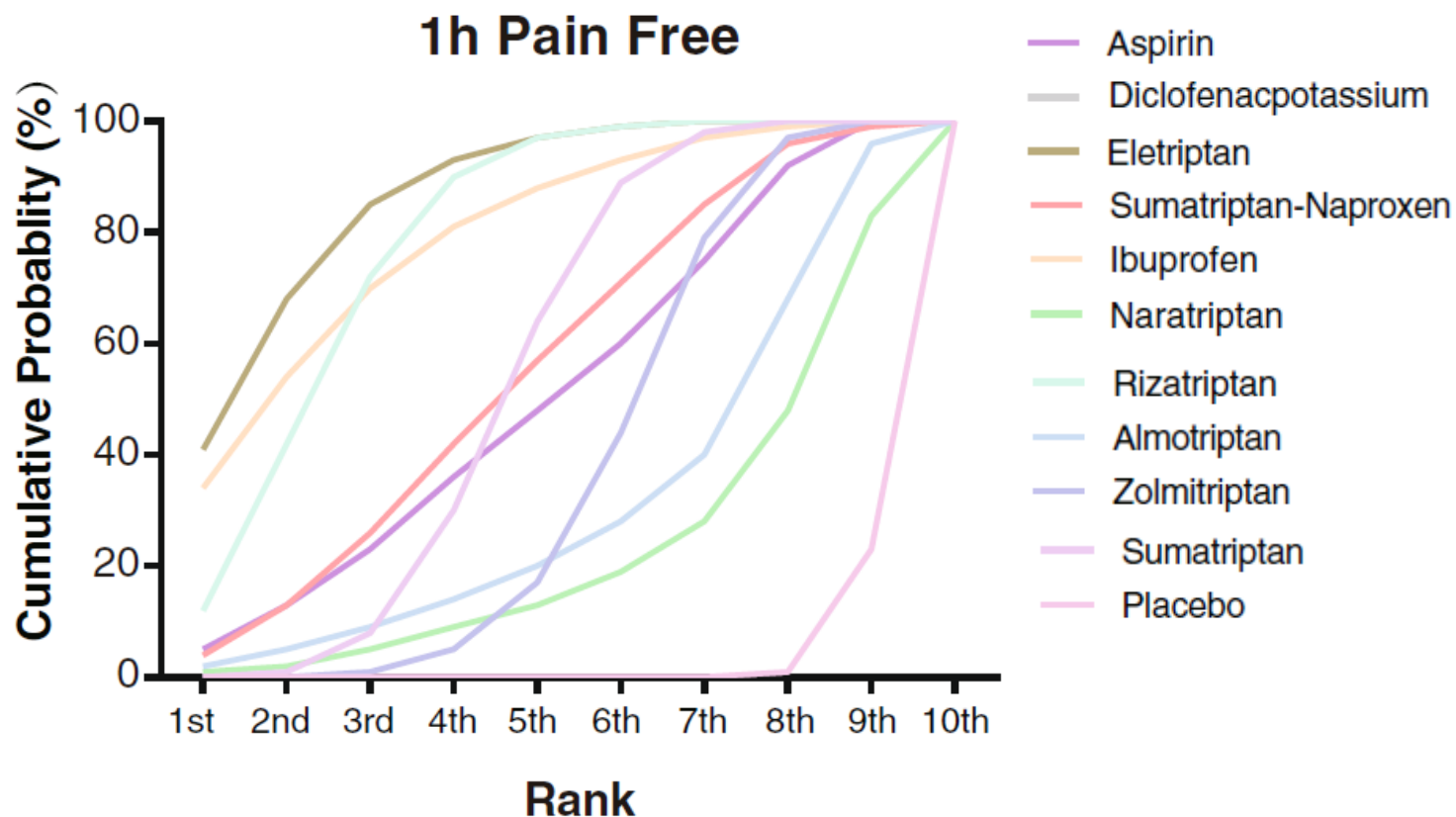


Xu H, Han W, Wang J, Li M.

Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans.

J Headache Pain. 2016 Dec;17(1):113

Schmerzfreiheit nach 1 Stunde

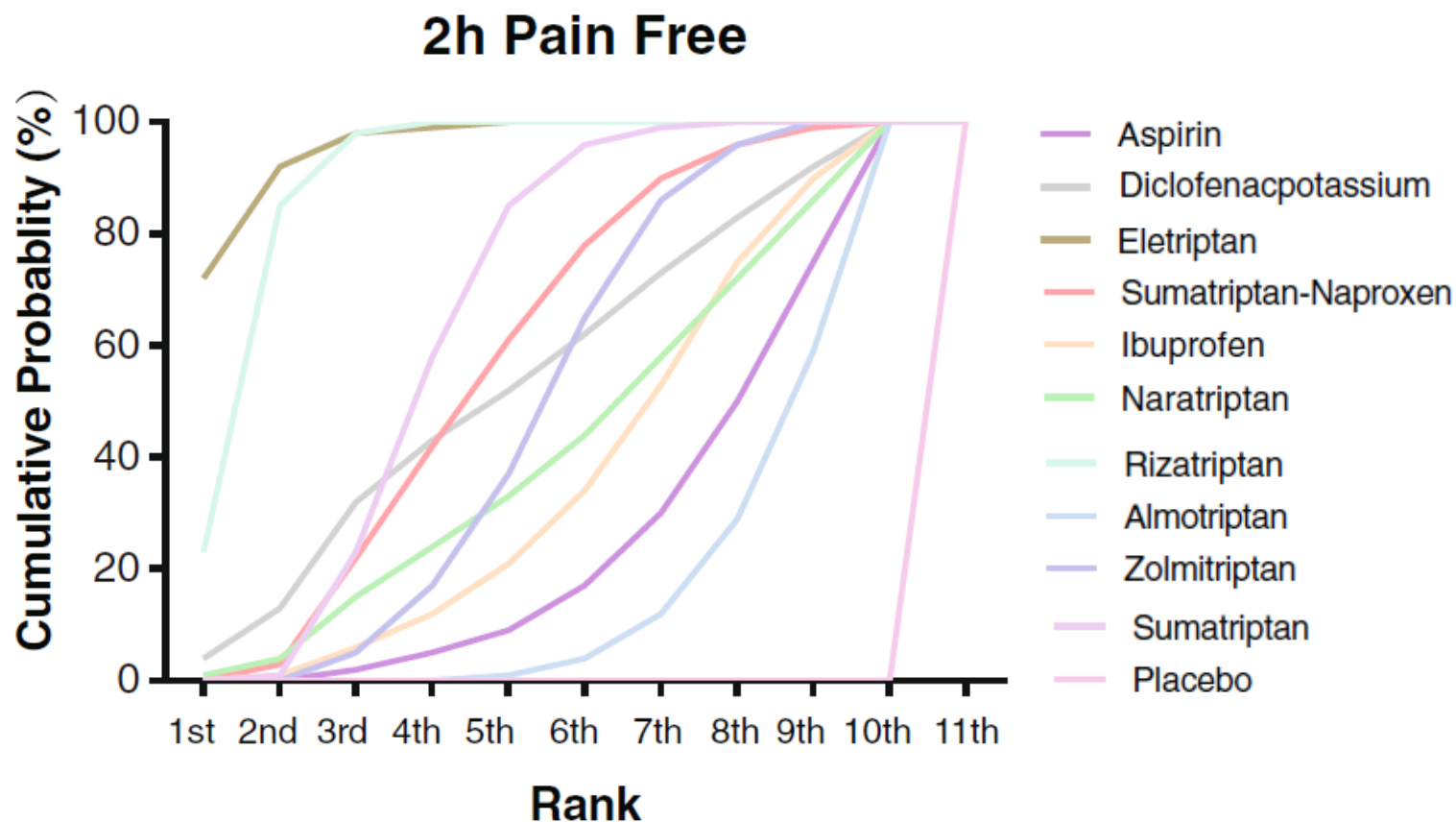


Xu H, Han W, Wang J, Li M.

Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans.

J Headache Pain. 2016 Dec;17(1):113

Schmerzfreiheit nach 2 Stunden

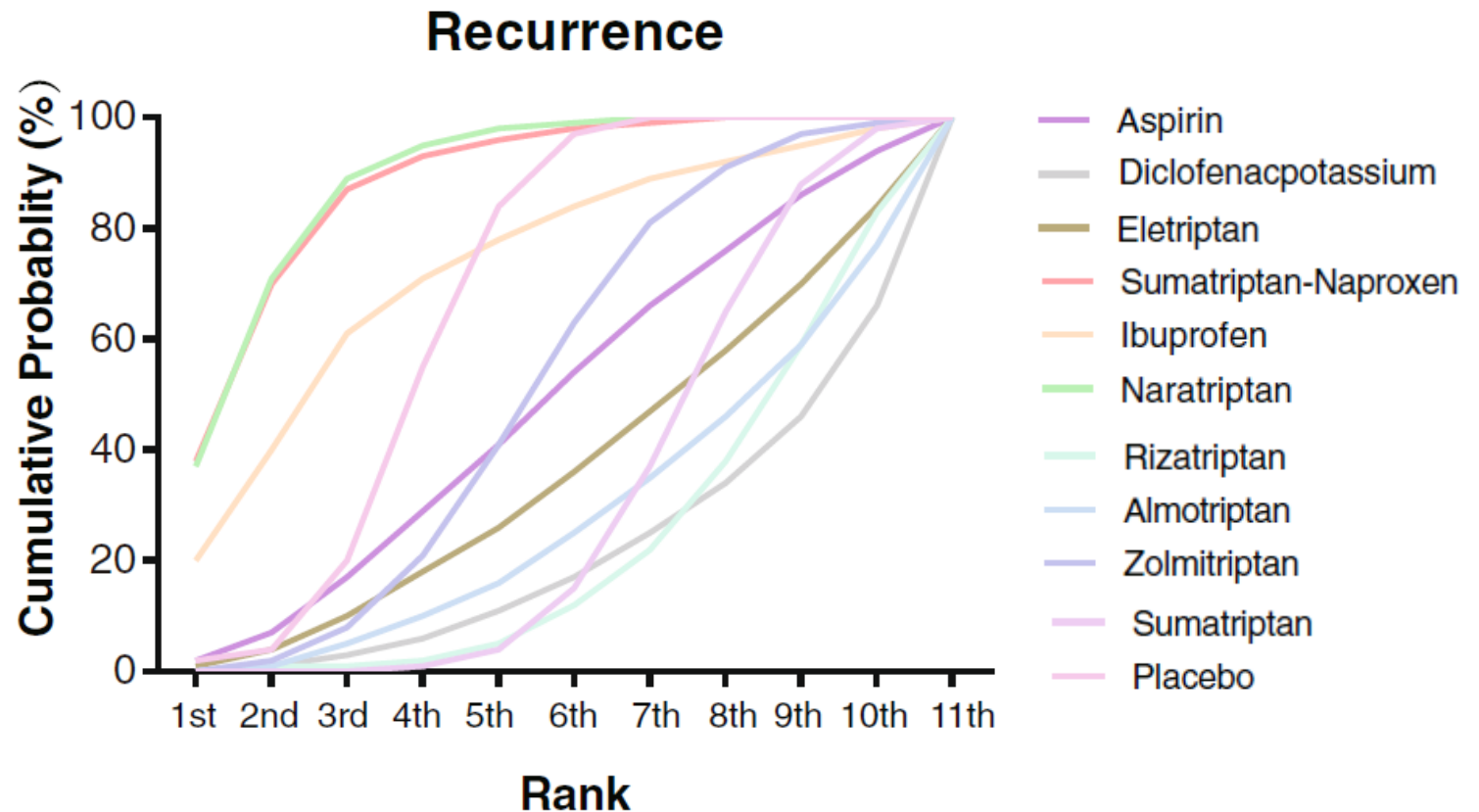


Xu H, Han W, Wang J, Li M.

Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans.

J Headache Pain. 2016 Dec;17(1):113

Wiederkehrkopfschmerz

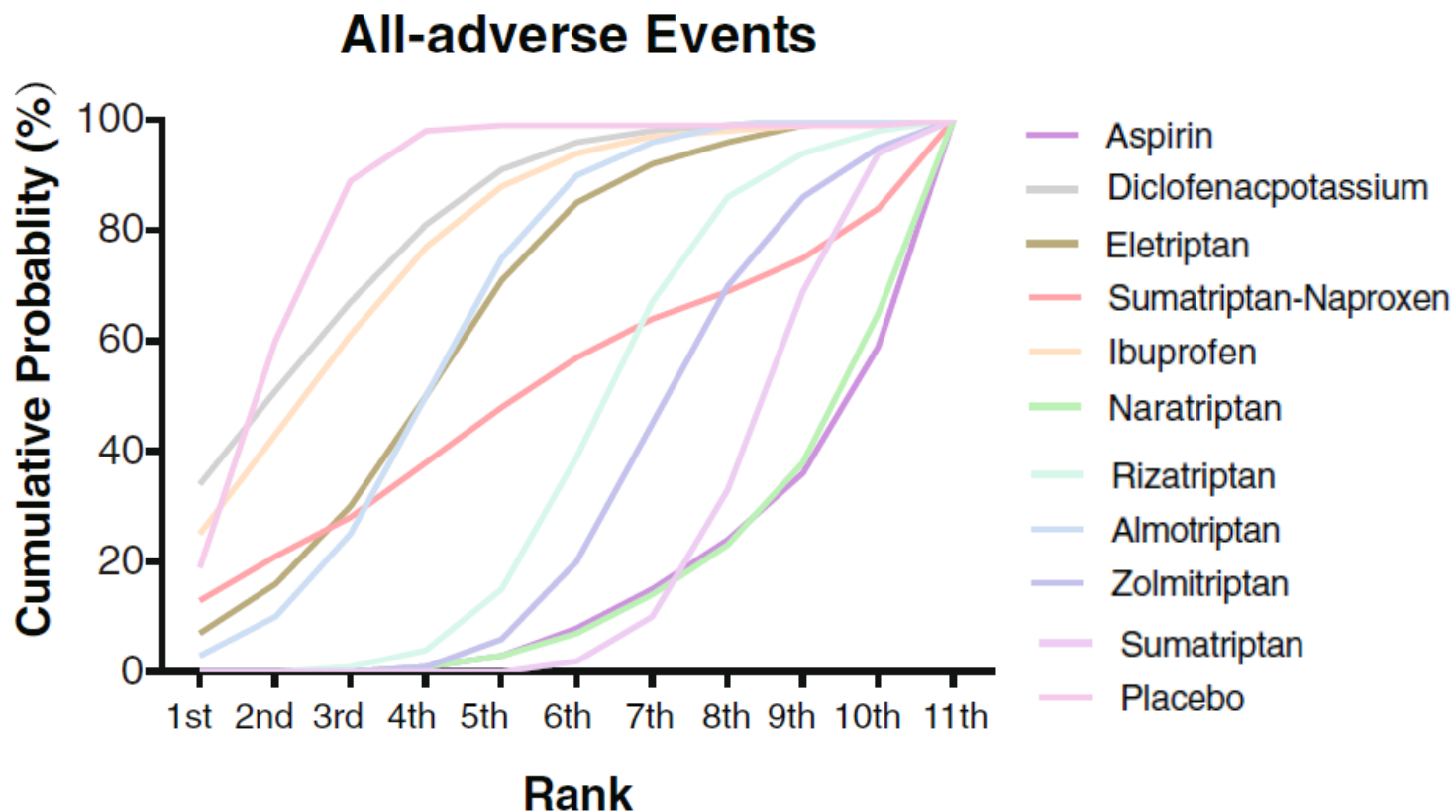


Xu H, Han W, Wang J, Li M.

Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans.

J Headache Pain. 2016 Dec;17(1):113

Nebenwirkungen



Xu H, Han W, Wang J, Li M.

Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans.

J Headache Pain. 2016 Dec;17(1):113

Triptan-Dosierung bei Kindern und Jugendlichen nach Johnson et al. *Pediatr Neurol* 2016 May;58:37-40

	< 40 kg	≥ 40 kg
Sumatriptan nasal	10 mg	20 mg
Sumatriptan oral	≥ 25 mg	≥ 50 mg
Sumatriptan subcutan	≥ 0,1 mg/kg	≥ 4 mg
Zolmitriptan oral	≥ 2,5 mg	5 mg
Zolmitriptan nasal (Spray)	Keine Anwendung	5 mg
Naratriptan oral	≥ 1 mg	2,5 mg
Frovatriptan oral	2,5 mg	2,5 mg
Eletriptan oral	20 mg	40 mg
Rizatriptan oral, Schmelztabl.	5 mg	10 mg
Almotriptan oral	≥ 6,25 mg	12,5 mg

Kombination: Triptan plus NSAR

- Sumatriptan/Naproxen (Treximet®)
 - 10 mg / 60 mg
 - 85 mg/ 500 mg
 - PK: Sumatriptan unverändert, Naproxen Cmax reduziert um 35% und Tmax verlängert um 4 h
 - Wirksam bei Jugendlichen (12-17 Jahre) sowohl im Einmalgebrauch als auch bei der Langzeitanwendung über 12 Monate belegt
 - Wirksam bei Erwachsenen (Cochrane Review)
 - Besser als Placebo
 - Besser als Einzelsubstanzen
 - Am besten, wenn früh genommen



Triptanwechsel

- Die Ein-Jahres-Triptan-Aufhör-Rate beträgt 30-68% bei Erwachsenen
- Wechsel des Triptans: 5-15%
 - Ca. 40% bleiben beim neuen Triptan
 - 5% wechseln zu einem dritten Triptan
 - 55% wechseln wieder zurück
- Ursachen des Triptanwechsels
 - Fehlende Wirkung
 - Hiervon nicht selten falsche Einnahme => Edukation
 - Nebenwirkung

Vollono Eur J Neurol 2005

- N=30 Patienten (Migräne + Aura: n=7)
- Bisläng keine Triptantherapie
- Intervention bei 30 Migräneattacken eines von n=5 verschiedenen Triptanen oder ein Placebo doppelblind einnehmen; d.h. jedes Triptan und das Placebo wurden bei 6 Migräneattacken eingesetzt!
- Triptane
 1. Zolmitriptan 2.5 mg
 2. Rizatriptan 10 mg
 3. Sumatriptan 100 mg
 4. Almotriptan 12.5 mg
 5. Eletriptan 40 mg

Response at 2 h: Anteil der Patienten, deren Kopfschmerzschwere sich von „moderat“ oder „schwer“ nach „mild“ oder „nicht mehr existent“ verändert

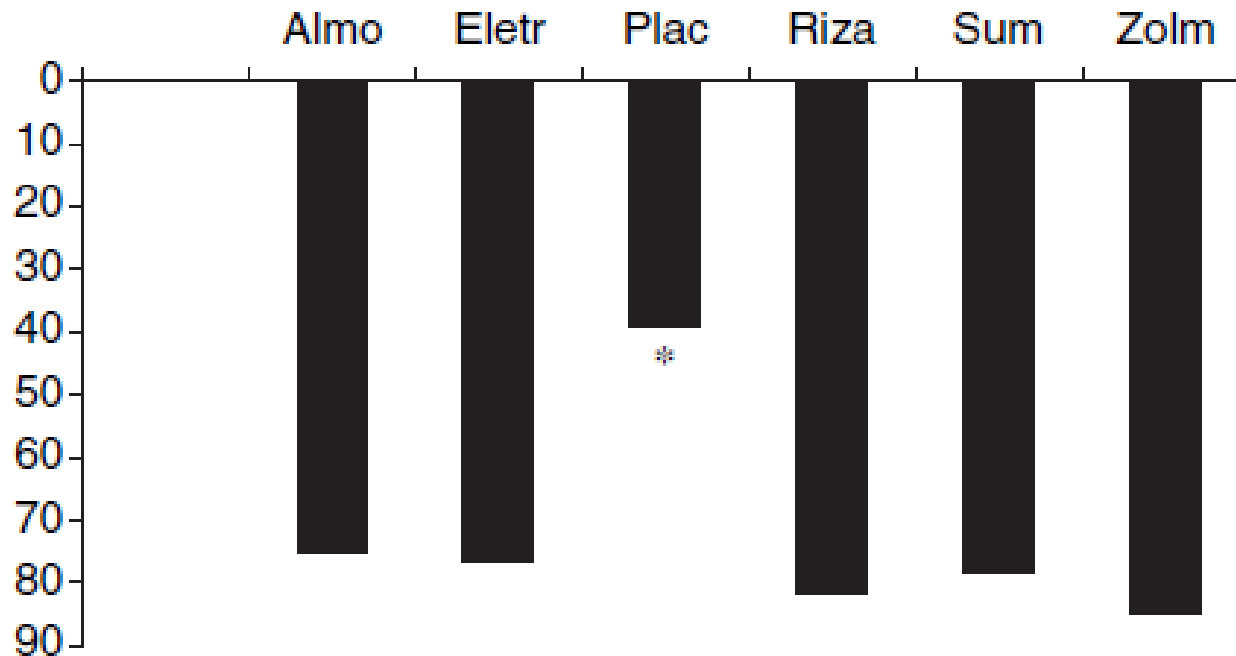


Figure 1 Response rate at 2 h. *All triptans versus placebo ($P < 0.001$). Zolmitriptan versus Almotriptan ($P = 0.026$, CI 95%).

Schmerzfrei

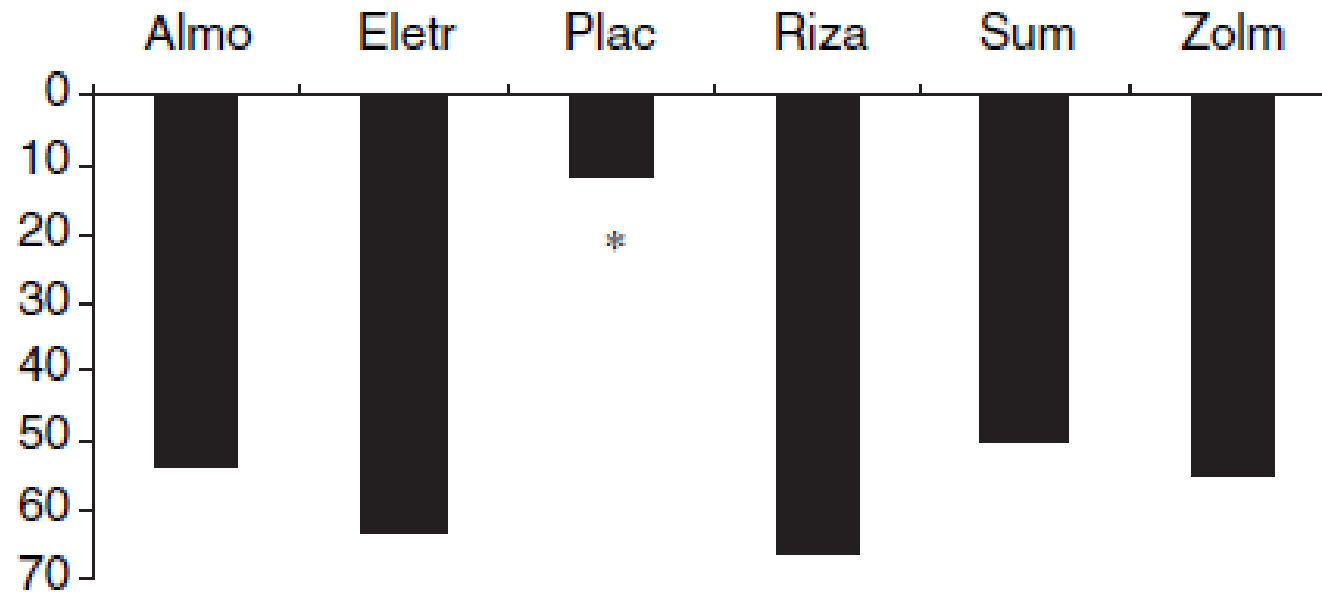


Figure 2 Pain free at 2 h. *All triptans versus placebo ($P < 0.01$). Rizatriptan versus Sumatriptan ($P = 0.022$); Rizatriptan versus Almotriptan ($P = 0.025$).

Bleibend schmerzfrei



Figure 3 Sustained pain free. *All triptans versus placebo ($P < 0.001$).

Der Renner bei allen Attacken? (Schmerzfrei)

