

„Reise zum Zentrum der Migräne“

# Eine neue Generation von Triptanen

LAUSANNE – Die Statue, die den Eingang des olympischen Museums in Lausanne bewacht, weist ganz offensichtlich auf die „Reise zum Zentrum der Migräne“ hin, ein *Fortbildungssymposium*, das von der Firma Merck Sharp & Dohme-Chibret AG gesponsert wurde. Gemäss Professor Dr. Julien Bogousslavsky, Neurologische Abteilung der Universitätsklinik Lausanne (CHUV), ist die Migräne auch weiterhin ein Problem, das zwar im Allgemeinen nicht das Leben der Patienten bedroht, aber dennoch für einige unter ihnen eine erhebliche Behinderung darstellt, insbesondere bei den beruflich aktiven Bevölkerungsschichten. Wer mit Patienten in Berührung gekommen ist, die an schwerer Migräne leiden, kennt die Verzweiflung, die durch das Auftreten relativ häufiger Anfälle hervorgerufen wird. In diesem Zusammenhang scheinen die Triptane der neuen Generation, namentlich Rizatriptan (Maxalt® MSD), für die Behandlung einer akuten Migräne von besonderem Interesse zu sein.



Professor Dr. Julien Bogousslavsky

Im Verlaufe dieser „Reise“ gab Dr. Peter Sándor, Neurologische Klinik des Universitätsspitals Zürich, einen Überblick über die pathophysiologischen Mechanismen der Migräne und berichtete über die neuesten Forschungsarbeiten mit Molekülen, die es möglicherweise in naher Zukunft gestatten werden, Migräne-Patienten von solchen, die nicht an Migräne leiden, zu unterscheiden. Die „Reise“ wurde mit Dr. Bernard Nater (Lausanne) fortgesetzt, der zwischen verschiedenen Migränetypen unterschied und jedem die entsprechende Behandlung zuwies. Dr. Hélène Massiou (Hôpital de Lariboisière, Paris) zeigte in ihrem Vortrag die komplexen Zusammenhänge zwischen Migräne und hormonellen Einflüssen auf. Im Hinblick auf die Einführung neuer selektiver Serotoninagonisten, wie Maxalt® wurde dem Vergleich zwischen den verschiedenen Triptanen besondere Bedeutung beigemessen.

In seinem mit Spannung erwarteten Vortrag sprach Professor Dr. Michel Ferrari, Universität Leiden, Holland, Präsident der Internationalen Kopfschmerz-Gesellschaft, von seiner kürzlich durchgeführten Metaanalyse bezüglich der Triptane\* im Rahmen der Akutbehandlung von Migräneanfällen. Ganz allgemein ist er

der Ansicht, dass die Triptane „einen sehr wichtigen Durchbruch bei der Behandlung einer Migräne darstellen“. Die Migräneattacke ist gekennzeichnet durch die Dilatation der Hirnhautgefässe, was zu einer Stimulation der sensorischen Afferenzen des Trigemini führt. Dadurch werden vasoaktive Neuropeptide freigesetzt, welche durch entzündliche Reaktionen noch verstärkt zur Gefässerweiterung beitragen. Dies wiederum führt zu einer zusätzlichen Aktivierung des Trigemini und zur zentralen Übertragung von Schmerzsignalen.

## Triptane vorziehen

Die Triptane sind 5-HT<sub>1B/1D</sub> Agonisten und blockieren den Mechanismus der Migräneattacken, indem sie über die 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren eine Vasokonstriktion der Gefässe der Dura mater bewirken. Zudem blockieren die Triptane auch die Freisetzung der vasoaktiven Peptide sowie die zentrale Schmerzübertragung. Diese Mechanismen sind jenen, die von den Ergotaminderivaten (Mutterkornderivaten) ausgehen, sehr ähnlich. Doch im Gegensatz zu den Triptanen haben die Ergotaminderivate auch eine Affinität zu einer breiten Palette anderer Rezeptoren (5-HT<sub>2A</sub>, adrenergische Rezeptoren, dopaminergische Rezeptoren, usw.) Darin liegt die Ursache für die vielen unerwünschten Wirkungen (Dysphorie, Übelkeit und Erbrechen, starke periphere Vasokonstriktion, Asthenie,

Schwindel) die letztere verursachen. Letztes Jahr gelangte ein in der Zeitschrift *Brain* veröffentlichter „European Consensus“ zu folgendem Schluss: Bei der Behandlung von Migräneanfällen müssen die Triptane den Mutterkornderivaten vorgezogen werden. Letztere weisen eine ganze Reihe von Nachteilen auf: Sie haben eine sehr unberechenbare Pharmakokinetik, werden sehr langsam absorbiert und ihre Bioverfügbarkeit liegt unter 3%; sie lösen eine starke und anhaltende (periphere) Vasokonstriktion aus, ihre Verwendung bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko ist gefährlicher als diejenige von Triptanen, die Empfehlungen der zu verwendenden Dosierungen sind aus der Luft gegriffen und, last but not least: es fehlt ein formeller Nachweis ihrer Wirksamkeit. Prof. Ferrari hob hervor: „Selbst in einer kürzlich durchgeführten Studie, in welcher ein Ergotaminderivat mit Placebo verglichen wurde, ergab sich keine signifikante Überlegenheit des Ergotaminderivates gegenüber Placebo ...“



Professor Dr. Michel D. Ferrari

## Verträglichkeit der Triptane

Prof. Ferrari vertrat die Ansicht, dass hinsichtlich der Verträglichkeit von Triptanen die wesentliche Frage folgendermassen lautet: Sind die thorakalen Symptome, die manchmal durch diese Medikamente ausgelöst werden, wirklich auf eine Myokardischämie aufgrund einer koronaren Vasokonstriktion zurückzuführen? Die thorakalen Symptome, die sie gelegentlich hervorrufen können, sind im Allgemeinen leichter und vorübergehender Natur und gleichen manchmal pectanginösen Schmerzen. Prof. Ferrari machte deutlich, dass in den allermeisten Fällen der Mechanismus dieser Schmerzen unbekannt ist und nicht auf einer koronaren Vasokonstriktion beruht; es könnte sich um Kontraktionen der Thoraxmuskulatur oder um entspre-

Substanz	T <sub>max</sub> (h)	Halbwertszeit (h)	Orale Bioverfügbarkeit (%)
Sumatriptan (S)	2.5	2.0	14
Zolmitriptan (Z)	2.5	3.0	40
Rizatriptan (R)	1.0	2.0 - 3.0	45
Naratriptan (N)	3.8	6.0	63 (Männer) 74 (Frauen)
Eletriptan (E)	2.8	4.0 - 5.0	50

Abbildung 2: Pharmakokinetik der oralen Triptane.

chende andere Mechanismen handeln. Damit nun die Patienten nicht in Panik geraten, muss man sie auf dieses Risiko aufmerksam machen, und wenn die Symptome über 30 Minuten hinaus andauern, muss ein EKG gemacht werden. Wir besitzen heute Erfahrung genug, um behaupten zu können, dass die Triptane ausserordentlich gut verträgliche Medikamente sind, sofern man folgende Kontraindikation beachtet: Sie dürfen nicht Patienten verschrieben werden, die an einer kardiovaskulären Krankheit leiden.

## Muss man die Triptane während der Aura einnehmen?

Die Antwort heisst Nein. Aus unbekanntem Gründen verhindert die Verabreichung eines Triptans während der Aura den nachfolgenden Anfall nicht. Man muss also warten, bis die Migräne einsetzt, um dann das Triptan einzunehmen.

ten die optimalen Voraussetzungen für den Behandlungserfolg der akuten Migräneattacke. (Abb. 2). In dieser Hinsicht wirkt Rizatriptan (10 mg) schneller als die anderen oral zu verabreichenden Moleküle.

Wie aus Abb. 3 hervorgeht, bieten zwei Präparate im Vergleich mit Sumatriptan unbestreitbare Vorteile: Rizatriptan (10mg) und Eletriptan (80mg). Bei letzterem allerdings geht der Vorteil zulasten der Verträglichkeit.

## Welches ist nun die richtige Wahl?

Ein Medikament gegen Migräne, dessen Wirkung sich möglichst rasch einstellt und somit eine schnelle und vollständige Schmerzbefreiung bewirkt, erfüllt die Bedürfnisse des Patienten am besten. Allerdings haben verschiedene Patienten auch verschiedene Bedürfnisse. Wichtig ist also das Feedback seitens

## Vergleich verschiedener Triptane mit Sumatriptan (100 mg)

Triptan	Wirksamkeit nach 2 h	Anhaltende Wirksamkeit über 24 h	Zuverlässigkeit der Wirkung	Verträglichkeit
S 50 mg	=	=	=/-	=
S 25 mg	-	=/-	-	+
Z 2.5 mg	=	=	=	=
Z 5 mg	=	=	=	=
N 2.5 mg	-	-	-	++
R 5 mg	=	=	=	=
R 10 mg	+	+	++	=
E 20 mg	-	-	-	=
E 40 mg	=/+	+	=	=
E 80 mg	+(+)	+	=	-

Abbildung 3: Welches ist das Triptan der ersten Wahl?

Nach Prof. Dr. Michel D. Ferrari

## In der Schweiz haben wir zur Zeit die Wahl zwischen vier auf dem Markt eingeführten Triptanen: Sumatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan und Rizatriptan. Für welches sollte man sich entscheiden und in welcher Dosierung?

Professor Ferrari präsentierte die Ergebnisse seiner Metaanalyse der Wirksamkeit der verschiedenen Triptane im Detail. Er konnte zeigen, dass Rizatriptan 10 mg betreffend Beseitigung der Kopfschmerzen innerhalb von 2 Stunden, den anderen im Handel verfügbaren Triptane eindeutig überlegen ist (Abb.1).

Alle neuen Triptane haben eine günstigere Pharmakokinetik als Sumatriptan. Eine möglichst kurze Zeitspanne bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration – eine möglichst kleine T<sub>max</sub> also – gepaart mit einer guten Bioverfügbarkeit bie-

der Patienten. Während der abschliessenden Diskussion zeigte Prof. Ferrari indessen seine Vorliebe für Rizatriptan (10 mg) „vor allem wegen der Schnelligkeit seiner Wirkung“. Er räumte ein, dass bei sehr schweren Migräneanfällen der subkutanen Verabreichung (Sumatriptan) der Vorzug gegeben werden sollte.

\* „The decade of the triptans – a metaanalysis of 53 controlled trials“  
MD Ferrari & KI Roon, Leiden University Medical Center, The Netherlands.  
PJ Goadsby, Institute of Neurology, London, UK  
RB Lipton, Innovative Medical Research, Stamford, CT, USA

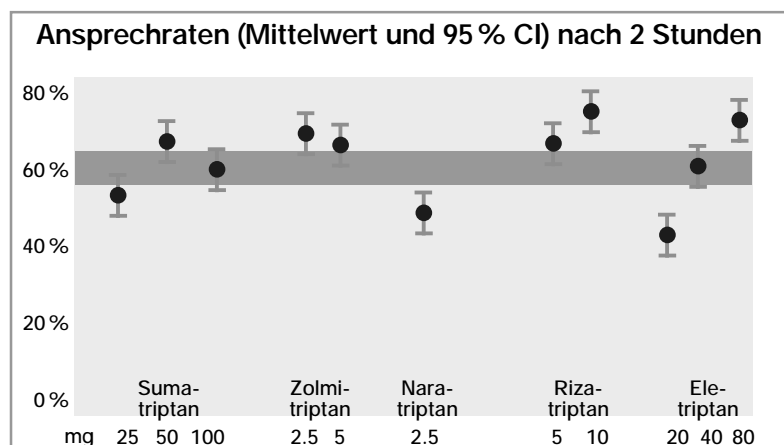


Abbildung 1: Behandlung des Migräneanfalls: Ansprechraten mit verschiedenen Triptanen (Mittelwert und 95 % Vertrauensbereich) nach 2 Stunden (in %). Rizatriptan (10 mg) liegt an der Spitze.

Nach Prof. Dr. Michel D. Ferrari