

Ein spannendes Beratungsfeld in der Apotheke

Akute Migräneschmerzen

Colette Andrée, Matthias Vogelsgesang

Die Gesundheit ist ein Fließgleichgewicht, das positiv oder auch negativ beeinflusst werden kann. Die Krankheitsprävention umfasst Massnahmen, die dem Aufkommen von Krankheiten vorbeugen, sondern und solche, die deren Fortschreiten eindämmen und Krankheitsfolgen minimieren, die Gesundheit verbessern und die Lebensqualität erhöhen. Bei Migräne und Kopfschmerzen ist die Apotheke häufig die erste Anlaufstelle, die Nachfrage nach den entsprechenden OTC-Produkten ist gross.

Mit 27 Milliarden Euro ist Migräne nicht nur die teuerste, sondern auch die am weitesten verbreitete neurologische Erkrankung in Europa. [1,2] Laut WHO ist sie eine der bedeutendsten chronischen Krankheiten, die das Leben stark beeinträchtigt, bei den Frauen steht sie noch vor Asthma und Diabetes. [3] Beim akuten Migräneanfall ist es wichtig, dass die Apotheker optimierte Therapieansätze im OTC-Bereich anbringen, pharmazeutisch-medizinische Wirkungen erklären, bedeutende Punkte zu Dosis, Zeitpunkt der Einnahme und Galenik hervorheben sowie auch die Interaktionen und Kombinations-Möglichkeiten besprechen können.

Migräne: Was steckt dahinter?

Die Migräne ist eine neurologische Erkrankung. Die moderne Wissenschaft geht von einer Überaktivität von Nervenzellverbänden des Hirnstamms aus, die als körpereigener Migränegenerator fungieren. Der darauf folgende Verlauf einer Attacke ist vergleichbar mit einer Explosion biochemischer Prozesse. Alle Hypothesen, ausgehend von diesem Effekt, münden in der neurogenen Entzündung.

Beratung bei Migräne

Eine rasche und effiziente Eingrenzung der Entzündung ist von elementarer Bedeutung. Wichtig für die Auswahl des Präparates:

- rasch spürbare Schmerzlinderung, schnelles Erreichen eines therapeutischen Wirkungsspiegels;
- gute Verträglichkeit und sichere Anwendung;
- keine Substanz, die einen rebound-Kopfschmerz auslöst;

- tiefes substanzbedingtes Chronifizierungspotenzial bei regelmässiger Einnahme;
- volle Wirkung bereits mit OTC Dosierungsempfehlung;
- belegte Wirkung bei Erwachsenen und bei Kindern;
- kann auch bei gleichzeitigem Fieber (Kinder) empfohlen werden – keine Gefahr eines Reye-Syndroms

Für die Akuttherapie des Migräneanfalls sind Arzneistoffe, die antiinflammatorisch wirken und die Entzündungskomponente frühzeitig blockieren in den meisten Fällen als erste Wahl zu empfehlen.

Bedeutung der NSAR und Analgetika

Für die Behandlung der Migräne kann im OTC-Bereich aus fünf Substanzen ausgewählt werden: Aspirin als Referenzsubstanz, die «neueren» NSAR, die in den 60er- und 70er-Jahren entwickelt wurden, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen als Ibuprofenderivat und Paracetamol. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) hemmen durch die Blockade von Cyclooxygenasen die Bildung von Prostanoiden, wodurch die neurogene Entzündung oder allgemein die Fortentwicklung des Entzündungsgeschehens unterbunden wird.

Für alle NSAR finden wir Wirksamkeitsbelege in der Literatur. Acetylsalicylsäure (Aspirin) wird in Form einer Brausetablette, Ibuprofen und Naproxen als Lysinat in Tablettenform und Diclofenac als Kaliumsalz in Tablettenform bei Migräne eingesetzt. Aspirin gilt als Prototyp und mit Ibuprofen steht sogar ein Akutmedikament zur Verfügung, mit dem im OTC-Dosisbereich therapiert werden kann und das rasch wirkt.

Im Vergleich zu den NSAR hat Paracetamol keine eindeutige therapeutische

Rationale in der Migränetherapie, da Paracetamol kaum antientzündlich wirkt (siehe Neurogene Entzündung). Auf molekularer Ebene unterscheiden sich die COX-Hemmer in der Art, in der sie das Enzym hemmen. Diclofenac scheint hier das natürliche Substrat Arachidonsäure besonders gut nachzuahmen und wirkt so besonders stark entzündungshemmend (umfassende und andauernde Hemmung der Bildung von Prostaglandinen). Dies führt zu einer niedrigeren wirksamen Dosis im Vergleich zu Aspirin und der «Profen»-Familie, hat aber durch andere strukturbedingte Faktoren ein erhöhtes Nebenwirkungspotenzial.

Die wirksame Migränedosis liegt somit für Diclofenac schon an der Grenze zur Verschreibungspflicht. Aspirin und Paracetamol sind zwar beide besser verträglich als ihre Vorgänger Salicylsäure und Phenacetin, jedoch beide, im Gegensatz zu Ibuprofen und Diclofenac, nicht mit dem dezidierten Ziel entwickelt worden, sichere und gut verträgliche Arzneistoffe zu erhalten.

In Bezug auf die gastrointestinale Verträglichkeit kann Aspirin die COX der Enterozyten länger als zwölf Stunden hemmen. Magensaftresistente Tabletten können helfen, die lokale Beeinflussung des Zellschutzes zu minimieren, wobei zu beachten ist, dass eine lokale Beeinflussung im Duodenum («anatomische Verschiebung») nach der Freisetzung aus der Arzneiform erfolgt. Für Diclofenac und Ibuprofen war das Entwicklungsziel, eine besser verträgliche Aspirin-Alternative zu entwickeln. In den meisten klinischen Studien zeigte Ibuprofen in Tagesdosen bis 1200 mg die bessere Verträglichkeit. [4] Im Regelfall wird eine Migräneattacke gemäss Leitlinien mit 400 mg Ibuprofen, im Einzelfall mit 600 mg, behandelt.

Das strukturanaloge Naproxen (als Ibuprofen-Nachfolger) steht ebenfalls als OTC zur Verfügung. Naproxen unterscheidet sich insbesondere durch eine längere Plasmahalbwertszeit. Hieraus leitet sich eine längere Wirkdauer ab, die aber schwierig zu belegen ist. Als sehr plausibel gilt hingegen die Korrelation

2 Plasmahalbwertszeit und Schädigung der Magenschleimhaut, Naproxen mit einer Plasmahalbwertszeit von etwa zehn Stunden kann zu einer schlechteren Magenverträglichkeit führen und ähnlich wie Piroxicam ein erhöhtes Risiko für Blutungen darstellen.

Neubewertung von Paracetamol

Paracetamol wird in der Leber zu einem reaktiven Chinonimin oxidiert, das durch Glutathion in Leberzellen entgiftet wird. Das therapeutische Fenster zwischen Schmerzhemmung und nachweisbarem Anstieg der Leberenzyme ist nicht besonders zufriedenstellend. Da Migräne starke Schmerzen auslöst, besteht ein mögliches akutes Toxizitätsproblem: Die orale Aufnahme von mehr als 6g Paracetamol mit Plasmakonzentrationen von 200–300 µg/ml nach vier Stunden kann zu Leberzellschäden mit tödlichem Verlauf im Coma hepaticum führen. Paracetamol ist in den USA mittlerweile die Hauptursache für Lebersversagen. [5]

Vor der Abgabe von Paracetamol sollte in der Apotheke eine Medikamentenanamnese durchgeführt werden. Bei Leberproblemen, regelmässigem Alkoholkonsum, bei Menschen mit verringerten Glutathionreserven (Magersucht, Muskelabbau) sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, z.B. spezielle Schlafmittel und Antiepileptika sowie Rifampicin, können auch sonst unschädliche Dosen von Paracetamol Leberschäden hervorrufen. Inzwischen belegen Studien, dass Paracetamol auch das Enzym COX-2 und in geringerem Ausmass auch COX-1 hemmt. In der «Nurses Health Study» liessen sich sämtliche unerwünschten Effekte auch Paracetamol zuordnen, wenn auch zu geringerem Ausmass als bei anderen COX-Hemmern. Weiter bestätigt die ISAAC-Studie einen

Fachwissen und Gesundheitsberatung zum Nulltarif für Ihre Apotheke

Powersupport-Paket für die Apotheke – Weil Sie es uns wert sind!

Zusammen mit internationalen Kopfschmerzexperten erstellen wir ein Abgabe- und Beratungs-Kit kombiniert mit einem lehrreichen interaktiven E-learning-Programm. Interessierte Test-Apotheken können sich bei uns melden: migraine_action@vtxmail.ch

Ziel: Die Apotheke, ein Gesundheitszentrum für Kopfschmerz Betroffene

Einnahmeritual:

- So früh wie möglich. Die erwähnten OTC Präparate können im Gegensatz zu den Triptanen (RX) bereits während der Aura eingenommen werden.
- Medikamente, die oral verabreicht werden, sind in Wasser (Raumtemperatur) gelöst oder unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen.
- Genügend hoch dosieren. Ibuprofen 400 (–600) mg, Aspirin 1000 mg, Paracetamol 1000 mg.
- Eventuell 5–10 Minuten vor der Analgetika-Einnahme ein Magen bewegendes Mittel einnehmen.
- Bei polymorbiden Patienten und Patienten mit Gefährdung für Magendarmtrakt ist bei NSAR die Einnahme eines Magenschuttmittels angebracht. Als Mittel der Wahl sind die Protonenpumpenhemmer mit ihrer schützenden Wirkung auch bei dauerhafter Anwendung gut verträglich.
- Paracetamol erst nach eingehender Befragung und mit klaren Einnahme-Instruktionen abgeben.

Zusammenhang zwischen der Einnahme von Paracetamol im ersten Lebensjahr und dem späteren Auftreten von Asthma. Möglicherweise machen diese Daten eine Neubewertung von Paracetamol erforderlich. [6]

Bei korrektem Einsatz, also hoch genug dosiert und frühzeitig, eventuell zusammen mit Antiemetika eingenommen, ist Ibuprofen punkto Arzneimittelsicherheit gut verträglich (auch bei Kindern) und schnell wirksam. Gemäss Dosisempfehlungen kann bereits mit der 400mg-OTC-Dosierung bei vielen Migräneanfällen ausreichend therapiert werden.

Triptane und Prokinetika

Die klassischen NSAR stellen nach wie vor ein wichtiges Fundament der Akuttherapie dar, allein können sie die Migräneproblematik nicht bei allen Patienten lösen. Für einige Betroffene war die Einführung der Triptane im Jahr 1994 ein wichtiger Fortschritt.

Eine Subpopulation der Migräniker kommt aber auch mit Triptanen nicht zu recht, weil die Wirkung zu zögerlich und zu schwach ist, oder die sogenannten «triptan sensations», unangenehme Missempfindungen im Hals, im Brustkorb (Engegefühl, Herzklopfen) und der Haut (Ameisenlaufen, Kribbeln etc.) hervorgeufen werden. Zu beachten ist, dass Triptane im Gegensatz zu NSAR häufig müde machen: Die 5-HT₁-Rezeptor-Agonisten imitieren die neuronal hemmende Wirkung von Serotonin. Triptane gelten als sichere Arzneistoffe, die in einigen Ländern Europas ohne Rezept erhältlich sind. Um eine maximale Sicherheit auch während der Auraphase zu gewährleisten, sollten zu diesem Zeitpunkt keine Triptane eingenommen werden, da die Wirksamkeit und der Effekt einer verstärkten Vasokonstriktion der Gefässe in der Hirnhaut in der Aura unklar sind. Klinische Studien und die Anwendung zeigen, dass die 5-HT₁-Rezeptor-Agonisten (Triptane)

im akuten Migräneanfall wirksam sind, wobei die möglichst frühzeitige Einnahme, genau wie bei Aspirin oder Ibuprofen, wichtig ist. Bei manchen Patienten wird die Kombination NSAR/Triptan mit Erfolg eingesetzt. Im Zusammenhang mit einer gestörten Serotoninfunktion können bei Migränikern eine Gastrostase oder Nausea auftreten.

Um die orale Absorption von Akutmitteln zu beschleunigen und um Nausea zu bekämpfen, kann die Gabe von Prokinetika helfen: Domperidon oder Metoclopramid haben sich hier bewährt. Domperidon ist gut verträglich (selektiver und peripher wirksamer Dopaminantagonist), wenn keine CYP-Hemmer oder P-gp-Blocker gemeinsam verabreicht werden, sonst anfällig für Plasmaspiegelverschiebungen. Domperidon erreicht die Gebiete des Gehirns ausserhalb der Blut-Hirnschranke, sodass zum Beispiel die Milchbildung verstärkt werden kann.

Fazit

Bei der Migräne-Behandlung müssen Kundenwünsche nachgefragt, Eigenressourcen gesucht und mobilisiert werden. Empfohlen werden nach den Kriterien der «Evidence Based Medicine» im OTC-Bereich die NSAR als Mittel der Wahl. In der Schweiz gehören fixe Kombinationsanalgetika nicht dazu: In der Mehrheit der Fälle wurden diese abregistriert, weil der von Swissmedic geforderte Beweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses und eines Vorteils über die Monopräparate nicht belegt werden konnte. [7]

Korrespondenzadressen

Dr. Colette André
E-Mail: migraine_action@vtxmail.ch
www.migraine-action.ch
Matthias Vogelsgesang
E-Mail: matthias.vogelsgesang@unibas.ch

Literatur: siehe www.pharmaSuisse.org