



Behandlung der Migräne und idiopathischer Kopfschmerzsyndrome in Schwangerschaft und Stillzeit

Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft

U. Bingel¹; S. Evers²; F. Reister³; F. Ebinger⁴; W. Paulus⁵

¹Abteilung für Neurologie, Neurozentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; ²Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster; ³Universitätsfrauenklinik Ulm, Sektion Geburtshilfe; ⁴Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Pädiatrische Neurologie, Universitätsklinikum Heidelberg;

⁵Institut für Reproduktionstoxikologie, Krankenhaus St. Elisabeth, Ravensburg

Schlüsselwörter

Migräne, Kopfschmerzen, Schwangerschaft, Stillzeit

Zusammenfassung

Migräne und andere idiopathische Kopfschmerzen können während der Schwangerschaft und Stillzeit auftreten. Eine medikamentöse Behandlung ist häufig durch spezifische Kontraindikationen erschwert, andererseits kann es notwendig sein, starke Kopfschmerzen auch während dieser Zeiten zu behandeln. In dieser Leitlinie werden differenzierte Empfehlungen für die Akutmedikation und die medikamentöse Prophylaxe bei verschiedenen idiopathischen Kopfschmerzen gegeben. Substanz der ersten Wahl zur Akuttherapie in der Schwangerschaft ist Paracetamol, NSAR können nur im mittleren Trimenon eingenommen werden. In der Stillzeit ist Ibuprofen unbedenklich. In der medikamentösen Prophylaxe von Migräne und anderen Kopfschmerzen können Metoprolol und Amitriptylin am besten eingesetzt werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Stefan Evers
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster
Tel. 0251/83481-96, Fax -81
everss@uni-muenster.de

Keywords

Migraine, headache, pregnancy, lactation

Summary

Migraine and other idiopathic headaches can occur during pregnancy and lactation. A drug treatment is often limited by specific contraindications. On the other hand, it can be necessary to treat severe headaches during these times by drugs. In this guideline, recommendations for the treatment of acute headaches and for drug prophylaxis in different idiopathic headache disorders are presented. Substance of first choice for acute treatment during pregnancy is paracetamol, NSAIDs can only be taken during the second trimester. During lactation, ibuprofen is drug of first choice. For the drug prophylaxis of migraine and other headache disorders, metoprolol and amitriptylin are the most secure substances.

Treatment of migraine and other headaches during pregnancy and lactation – guidelines of the German Migraine and Headache Society
Nervenheilkunde 2009; 28: 896–906

Eingegangen am: 1. März 2009;
angenommen am: 14. März 2009

lenz der Migräne bei Frauen liegt zwischen 15 und 25% und erreicht ihren Gipfel zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr (52, 61, 68, 69). Da eine medikamentöse Behandlung häufig nötig ist, um eine Migräne suffizient zu behandeln, ergibt sich die Frage nach einer verträglichen und vor allem sicheren Therapie der Migräne in Schwangerschaft und Stillzeit. Da die Migräne selbst in den meisten Fällen kein relevantes eigenständiges Risiko für das ungeborene Leben darstellt, ist bei jeder medikamentösen Maßnahme eine sorgfältige Abwägung zwischen der Symptomlinderung und einem möglichen negativen Einfluss zu treffen. Im Weiteren wird auch auf die Behandlung anderer idiopathischer Kopfschmerzsyndrome (Kopfschmerz vom Spannungstyp, Clusterkopfschmerz) eingegangen.

Die Empfehlungen in dieser Leitlinie orientieren sich an der bestehenden evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Behandlung der Migräne und an den anderen Leitlinien der DMKG zur Behandlung der verschiedenen Kopfschmerzsyndrome unter Berücksichtigung des bekannten teratogenen Risikos der einzelnen Substanzen. Die Leitlinie ist von den Autoren gemeinsam auf Grundlage eines ersten Entwurfs der Erstautorin erstellt worden. Dabei wurden die wissenschaftlichen Studien zur Bewertung des Einsatzes der einzelnen Substanzen in der Schwangerschaft und Stillzeit durch eine Recherche in den Datenbanken MedLine, Scien Citation Index und Embase ermittelt. Der Text ist abschließend vom Präsidium der DMKG in einem Delphi-Verfahren verabschiedet worden.

Diese Leitlinie beruht auf dem aktuellen Wissensstand über die wechselseitige Beeinflussung von Migräne und anderen idiopathischen Kopfschmerzsyndromen mit der Schwangerschaft sowie die Behandlungs-

optionen in Schwangerschaft und Stillzeit. Die Migräne betrifft überwiegend Frauen während ihrer reproduktiven Jahre und gehört zu den häufigsten Erkrankungen in dieser Phase überhaupt. Die Lebenszeitpräva-



Migräne in der Schwangerschaft und Stillzeit

Einfluss der Migräne auf die Schwangerschaft

Anhand der zu dieser Fragestellung vorliegenden Daten ist davon auszugehen, dass die Migräne mit oder ohne Aura keinen negativen Einfluss auf das Ergebnis einer Schwangerschaft bei sonst gesunden Frauen hat (36, 46, 71, 74). Leider liegen bis heute ausschließlich retrospektive Studien zu diesem Thema vor, sodass zu diesem Aspekt nicht abschließend Stellung genommen werden kann. Es ist nicht auszuschließen, dass rezidivierende schwere Migräneattacken einen negativen Einfluss auf Embryo oder Fötus haben können. Nur in einer Studie fand sich ein nicht reproduzierter Zusammenhang zwischen schwerer Migräne innerhalb der ersten beiden Schwangerschaftsmonate und kongenitalen Gliedmaßenabnormalitäten (limb deficiencies). Einschränkend muss angemerkt werden, dass diese Studie zwar eine große Fallzahl vorweist, aber für den Einfluss anderer unabhängiger Variablen sowie die Einnahme von Medikamenten nicht ausreichend kontrolliert wurde (7).

Es gibt Hinweise auf eine Assoziation von Migräne und der Entwicklung einer Präeklampsie bzw. Eklampsie (8, 39, 43, 56). In einer Fall-Kontrollstudie mit 244 Frauen mit Präeklampsie und 470 gesunden, normotensiven Kontrollen ergab sich für Frauen mit Migräne ein 1,8-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie. Übergewichtige Migränepatientinnen hatten sogar ein zwölfmal erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie gegenüber schlanken gesunden Kontrollen (3). Dieser Zusammenhang verdeutlicht die Notwendigkeit einer sorgfältigen Abgrenzung von Aurasymptomen (insb. visuelle Phänomene) und Vorboten bzw. Symptomen einer Eklampsie.

Einfluss der Schwangerschaft auf die Migräne

Sowohl retrospektiven als auch prospektiven Studien zufolge verzeichnen 50 bis 80% der Migränepatientinnen eine Verbesserung ihrer bestehenden Migräne in der Schwanger-

schaft. Bei ca. 20% der Patientinnen kommt es zu einem kompletten Sistieren der Migräne während der Schwangerschaft (14, 23, 28, 36, 42, 53, 57). Typischerweise tritt diese Verbesserung der Migräne nach dem ersten Trimenon auf. Kommt es mit dem zweiten Trimenon nicht zu einer Verbesserung der Migräne, persistiert diese häufig durch die weitere Schwangerschaft und das Wochenbett hinweg (40).

Insbesondere Frauen mit einer Migräne ohne Aura erleben eine Verbesserung während der Schwangerschaft. Dies betrifft vor allem Frauen mit einer menstruellen oder menstruell assoziierten Migräne (28, 42, 57). Die Migräne mit Aura neigt dagegen dazu, auch während der Schwangerschaft zu persistieren (28). Frauen mit einer Migräne ohne Aura können in der Schwangerschaft ihre erste Attacke mit Aura erleben (13, 74). Bei einer Erstmanifestation der Migräne innerhalb der Schwangerschaft kommt es gehäuft zum Auftreten einer Migräne mit Aura (17, 37). Beim erstmaligen Auftreten von Migräne mit Aura in der Schwangerschaft sollten alternative Ursachen der Symptomatik (z. B. Sinusvenenthrombose oder Präeklampsie) sorgfältig abgeklärt werden. Eine Präeklampsie kann sich einer Migräne mit visueller Aura ähnlich mit Kopfschmerzen und visuellen Phänomenen wie Schleiersehen, Skotomen oder Flackerlicht präsentieren.

Migräne in der postpartalen Phase

Kopfschmerzen kommen in der ersten Woche nach der Geburt sehr häufig vor und betreffen 30 bis 40% aller Frauen (58, 67), also nicht nur Migränepatientinnen. Beim erstmaligen Auftreten von Migräne mit Aura im Wochenbett müssen alternative Ursachen der Symptomatik sorgfältig abgeklärt werden. So kann z. B. eine Präeklampsie auch mehrere Tage nach der Geburt auftreten. Bei Frauen mit einer bekannten Migräne mit Aura sollten unklare oder auffällige Auraphänomene sorgfältig evaluiert werden, um eine mögliche ischämische Genese nicht zu übersehen. Das Risiko für schwangerschaftsassozierte Schlaganfälle ist bei Migränepatientinnen erhöht, dies ist jedoch wahrscheinlich kein spezifischer Effekt der Kombination von Migräne und Schwangerschaft, sondern ein allgemeines Risiko der Migräneveranlagung (32).

Migräne in der Stillphase

Stillen führt nach klinischer Erfahrung und einer großen prospektiven Studie zufolge zu einer anhaltenden Stabilisierung der Migräne, die mit der Phase während der Schwangerschaft ab dem zweiten Trimenon vergleichbar ist (40). Passend dazu konnte gezeigt werden, dass es bei allen Frauen, die nicht stillten, ausnahmslos zu einer Wiederverkehr der Migräne innerhalb des ersten postpartalen Monats kam, während dies nur bei 43% der stillenden Frauen der Fall war (57). Allerdings kehrt die Migräne dann häufig mit dem Abstillen zurück.

Pathophysiologie

Es besteht kein Zweifel an einem Zusammenhang zwischen der Migräne und den weiblichen Geschlechtshormonen. Neben der unterschiedlichen Häufigkeit der Migräne bei Männern und Frauen wird dieser durch die fluktuierende Migräneprävalenz innerhalb des Lebens und im monatlichen Hormonzyklus der Frau illustriert. Dazu gehören das Phänomen der menstruellen Migräne, der überwiegend positive Verlauf der Migräne bei stabilen Hormonverhältnissen wie in Schwangerschaft, Stillzeit und nach der Menopause sowie der Einfluss von exogen zugeführten Hormonen wie oralen Kontrazeptiva oder einer postmenopausalen Hormonersatztherapie auf die Migränefrequenz.

Verschiedene Studien zeigen, dass Fluktuationen des Östrogenspiegels, insbesondere ein plötzliches Absinken des Östrogenspiegels nach längerer Exposition mit endogenen oder exogen verabreichten Östrogenen, für einen Teil der Frauen sehr potente Migränetrigger bilden (35, 63–66). Im Gegensatz dazu stellen die stabilen, hochnormalen Östrogenspiegel durch plazentares Östrogen einen Schutz gegen die Migräne dar und tragen zu dem positiven Verlauf der Migräne im zweiten und dritten Trimenon bei. Kurz nach der Geburt kommt es zu einem raschen Absinken der hohen Östrogenspiegel der vorangegangenen Schwangerschaft, was das Wiederauftreten der Migräne in der postpartalen Phase erklären kann. Der protektive Effekt des Stillens hängt am ehesten mit den stabilen, eher niedrig normalen Östrogenspiegeln zusammen, solange die Ovulation durch das Stillen



gehemmt wird. Im Mittel kommt es bei stillenden Frauen erst nach 189 Tagen zur ersten postpartalen Ovulation, während diese bei nicht stillenden Frauen nach durchschnittlich 45 Tagen eintritt (12).

Hormonelle Veränderungen sind sicher nur ein, wenn auch relevanter Baustein, der für die Veränderungen der Migräne ohne Aura während der Schwangerschaft und Stillzeit verantwortlich ist. Die Schwangerschaft geht mit weiteren verschiedenen physiologischen und psychologischen Veränderungen einher wie veränderte Muskelanspannungen, Veränderungen des Schlaf-wach-Rhythmus, Veränderungen von Stress- und Hypoglykämieantworten, die auch hierzu beitragen können.

Therapie in der Schwangerschaft: Prinzipien

Die Therapie der Migräne in der Schwangerschaft beruht auf den gleichen Prinzipien wie die Therapie außerhalb der Schwangerschaft, also auf der Kombination einer symptomatischen Therapie der Kopfschmerzen und Begleitsymptome während der einzelnen Migräneattacke mit vorbeugenden Maßnahmen (Prophylaxe) mit dem Ziel der Reduktion von Attackenfrequenz und -intensität. Aufgrund nachvollziehbarer ethischer und praktischer Limitationen bei den Wirksamkeitsprüfungen während der Schwangerschaft gibt es keine evidenzbasierte Therapie. Es wird vielmehr bei der medikamentösen Therapie der Migräne in der Schwangerschaft die Annahme zugrunde gelegt, dass sich die Wirksamkeit von Medikamenten in der Schwangerschaft nicht wesentlich von der außerhalb der Schwangerschaft unterscheidet.

Risikoabschätzung

Die Kennzeichnung des mit einer Medikamenteneinnahme assoziierten Risikos auf Beipackzetteln ist häufig weder für die Betroffenen noch den behandelnden Arzt hilfreich. Der Hinweis „kontraindiziert in der Schwangerschaft“ kann z. B. sowohl auf ein tatsächliches teratogenes Potenzial als auch auf eine mangelnde Datenlage zur Sicherheit hinweisen.

Weltweit orientieren sich die meisten Therapieempfehlungen für die Schwangerschaft

an dem Ende der 1970er-Jahre eingeführten Klassifikationssystem zur Abschätzung des medikamentenassoziierten Risikos in der Schwangerschaft der FDA (31). Diese Kategorien (A, B, C, D und X) sind zwar für eine grobe Einordnung hilfreich, werden aber zunehmend als unzureichend betrachtet (Public Affairs Committee of the Teratology 2007), da sie keine tatsächliche Risikoquantifizierung oder die Beurteilung einer individuellen Kosten/Nutzen-Abwägung erlauben. Auch die in Deutschland übliche Klassifizierung der „Roten Liste“ in elf Kategorien lässt keine klare Unterscheidung zwischen Therapieempfehlung und Bewertung einer zurückliegenden Exposition zu. Daher propagiert die internationale Fachgesellschaft für Teratologie heute eine differenzierte, ausformulierte Bewertung des Risikos der einzelnen Substanzen, die zwischen einer Therapieempfehlung einerseits und einer zurückliegenden Exposition andererseits unterscheidet. An dieser Empfehlung orientiert sich diese Leitlinie. Soweit nicht anders gekennzeichnet gründet sich die Abschätzung des teratogenen Risikos der einzelnen Substanzen auf der Arbeit von (9).

Trotz des Anspruchs einer möglichst allgemeinen Gültigkeit einer Leitlinie muss in dem speziellen Fall der Therapie in der Schwangerschaft die individuelle Therapieentscheidung in der Hand des behandelnden Arztes liegen. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die Mehrzahl der genannten Medikamente aus genannten forensischen Gründen nicht für die Behandlung in der Schwangerschaft zugelassen ist.

In schwierigen Fällen, insbesondere wenn in der Schwangerschaft eine Dauermedikation von nur eingeschränkt empfohlenen Medikamenten notwendig scheint, empfiehlt sich die Kontaktaufnahme mit einer der reproduktionstoxikologischen Beratungsstellen, welche in der Regel kurzfristig eine individuelle Einschätzung der Risikolage anhand der aktuellsten Literatur erstellen und entsprechende Therapieentscheidungen aufgrund ihrer langjährigen Erfahrung mittragen können. Entsprechende Adressen sind im ►Anhang dokumentiert.

Planungsphase einer Schwangerschaft

Die Empfindlichkeit des Embryos gegenüber toxischen Einflüssen hängt von seinem Entwicklungsstadium ab. In den ersten beiden Wochen nach Konzeption werden eventuelle Schäden aufgrund der Pluripotenz der Zellen repariert oder die Frucht stirbt ab. Das Fehlbildungsrisiko in dieser Phase wird für gering gehalten (Alles-oder-nichts-Prinzip). Die größte Sensibilität des Embryos gegenüber exogenen Noxen besteht während der Organogenese (Tag 15 bis 56 nach Konzeption). In dieser Phase werden die meisten Fehlbildungen ausgelöst. Diese Phase ist aber gerade die, in der einige Frauen noch nicht wissen, dass sie schwanger sind. Aus diesem Grund sollte die Exposition gegenüber Medikamenten schon in der Planungsphase einer Schwangerschaft auf ein Minimum reduziert und auf den Einsatz möglichst „sicherer“ Substanzen beschränkt werden. Die Strategien zur Behandlung einer akuten Kopfschmerzattacke in der Schwangerschaft sollten schon in der Planungsphase der Schwangerschaft diskutiert werden. Idealerweise sollte (bis auf Ausnahmen) eine prophylaktische Therapie in der Planungsphase einer Schwangerschaft beendet werden und stattdessen nicht medikamentöse prophylaktische Therapieverfahren wie die regelmäßige Anwendung eines Entspannungsverfahrens oder die Ausübung von regelmäßigem Ausdauersport zum Einsatz kommen.

Unabhängig von der Migräne wird allen Frauen in der Planungsphase zur Prävention von Neuralrohrdefekten die Einnahme von Folsäure (400 µg pro Tag) empfohlen, bei Risikokollektiven (familiäre Häufung bzw. Neuralrohrdefekten, medikamentöse Interaktion mit dem Folsäuremetabolismus, z. B. unter Valproat, Carbamazepin, Lamotrigin) wird bei Kinderwunsch eine Supplementierung mit 5 mg Folsäure pro Tag angeraten (15).

Medikamentöse Therapie

Bei der Akutmedikation der einzelnen Migräneattacke stehen nach den aktuellen Empfehlungen der DMKG und DGN zur Migränebehandlung die Analgetika (Nichtopioidanalgetika und NSAR) gleichberechtigt neben den 5-HT_{1B/1D}-Agonisten (Triptane). Für die



Schwangerschaft und Stillzeit können folgende Empfehlungen gegeben werden:

- Paracetamol ist in allen Phasen der Schwangerschaft und Stillzeit das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der akuten Migräneattacke.
- ASS, Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen sind im zweiten Trimenon ebenfalls zulässig. Im ersten Trimenon sind sie nur als Mittel der 2. Wahl zur gelegentlichen Anwendung, z. B. bei Versagen von Paracetamol ebenfalls vertretbar. Naproxen sollte nur beim Versagen von Paracetamol und der anderen NSAR zur Anwendung kommen. Im dritten Trimenon sollte auf die Einnahme von NSAR möglichst verzichtet werden.
- In der Stillzeit ist Ibuprofen (neben Paracetamol) Mittel der 1. Wahl.
- Die Einnahme von Sumatriptan ist im 2. und 3. Trimenon unter strenger Indikationsstellung (das heißt, anders nicht behandelbare Attacken mit starken Schmerzen und Begleitsymptomen) vertretbar. In der Stillzeit wird eine achtstündige Stillpause nach der Einnahme empfohlen.
- Dimenhydrinat ist das Antiemetikum der ersten Wahl zur Behandlung von migräneassoziiertes Übelkeit in der Schwangerschaft und Stillzeit. Metoclopramid ist als Reservemittel (2. Wahl) ebenfalls in beiden Phasen akzeptabel (19). Die Datenlage für Domperidon ist unzureichend.
- Ergotamine sind in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.
- Die Datenlage zur Beurteilung des Risikos der Coxibe ist unzureichend.
- In der Stillzeit können außer Paracetamol auch Naproxen bis 500 mg sowie Ibuprofen bis 1 600 mg eingenommen werden.
- Niedrig potente Opioide, welche aufgrund der mangelnden Evidenzlage zur Wirksamkeit üblicherweise keinen Stellenwert in der Behandlung der Migräne haben, stellen ein sicheres Reservemedikament der 3. Wahl in der Schwangerschaft dar.

Paracetamol, NSAR und ähnliche Substanzen

Paracetamol ist die sicherste analgetische Substanz in der Schwangerschaft. Es wird seit über 40 Jahren zur Schmerzbehandlung in der Schwangerschaft verwendet und es gibt

überzeugende Daten, die die Sicherheit dieser Substanz in der Schwangerschaft belegen.

Für ASS gibt es ausreichende Daten zur Sicherheit der Anwendung insbesondere im zweiten Trimenon. Im dritten Trimenon ist die Substanz in Hinblick auf die thrombozytenfunktionshemmende Wirkung, vermehrte Blutungsneigung und das Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli kontraindiziert. In der Stillzeit ist ASS aufgrund seines Übertrittes in die Muttermilch nicht zu empfehlen. Auch für Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen gibt es ausreichende Daten, die die Sicherheit im zweiten Trimenon unterstützen. Im ersten Trimenon wird ein möglicher Zusammenhang mit einer leicht erhöhten Spontanabortrate diskutiert (für Naproxen gibt es zusätzlich Hinweise für einen möglichen Zusammenhang mit orofazialer Spaltbildung). Daher gilt im ersten Trimenon nur die gelegentliche Einnahme von NSAR, z. B. bei Versa-

gen von Paracetamol, als vertretbar (22), wobei aufgrund der vorliegenden Daten Ibuprofen und Diclofenac der Vorzug gegenüber Naproxen gegeben wird. Nach der 30. SSW ist die Einnahme der NSAR mit einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli assoziiert und sollte möglichst vermieden und wenn nötig auf Einmalgaben beschränkt werden. Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen treten nicht oder minimal in die Muttermilch über; Ibuprofen ist in der Stillzeit Mittel erster Wahl.

Die Datenlage zur Beurteilung des Risikos der Coxibe in der Schwangerschaft und Stillzeit ist unzureichend. Die Einnahme von Metamizol war in zwei epidemiologischen Studien mit einem erhöhten Risiko für kindliche Tumore assoziiert. Insgesamt ist die Datenlage unzureichend, sodass Metamizol in der Schwangerschaft nicht empfohlen werden kann. Auch in der Stillzeit sollte Metamizol wegen Überempfindlichkeitsreaktionen

Tab. 1 Akuttherapie der Migräneattacke in Schwangerschaft und Stillzeit: Übersicht über Analgetika (mit empfohlener Einzeldosis)

Therapie	Schwangerschaft	Stillzeit
Acetylsalicylsäure (Tabletten, Brausetabletten, Kautabletten, intravenös) bis 1 000 mg	Im 1. Trimenon nur unter strenger Indikationsstellung. Im 2. Trimenon zulässig. Im 3. Trimenon wegen Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus möglichst vermeiden.	Nicht zu empfehlen
Ibuprofen bis 800 mg	Im 1. Trimenon nur unter strenger Indikationsstellung. Im 2. Trimenon zulässig. Im 3. Trimenon wegen Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus möglichst vermeiden.	Neben Paracetamol Mittel der 1. Wahl. In Tagesdosen bis 1 600 mg keine relevante Belastung des Säuglings über die Muttermilch. Ibuprofen ist für Neugeborene zugelassen.
Diclofenac bis 200 mg	Im 1. Trimenon nur unter strenger Indikationsstellung. Im 2. Trimenon zulässig. Im 3. Trimenon wegen Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus möglichst vermeiden.	Unzureichende Datenlage
Naproxen bis 1 000 mg	Im 1. Trimenon nur bei Versagen von Paracetamol und anderen NSAR. Im 2. Trimenon zulässig. Im 3. Trimenon wegen Risiko eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus möglichst vermeiden.	Bei Tagesdosen von 500 mg keine problematische Belastung des Säuglings.
Paracetamol bis 1 000 mg	Mittel erster Wahl in allen Phasen der Schwangerschaft.	Mittel erster Wahl.
Metamizol	Unzureichende Datenlage.	Unzureichende Datenlage.
Coxibe	Unzureichende Datenlage.	Unzureichende Datenlage.



Tab. 2 Akuttherapie der Migräneattacke in Schwangerschaft und Stillzeit: Übersicht über die Triptane

Therapie	Schwangerschaft	Stillzeit
Sumatriptan oral bis 100 mg nasal bis 20 mg rektal 25 mg subkutan 6 mg	Nach über 1 200 dokumentierten Expositionen im 1. Trimenon kein Anhalt für Teratogenität, daher Anwendung unter strenger Indikationsstellung insbesondere im 2./3. Trimenon vertretbar.	Bei sporadischer Anwendung in der Stillzeit keine relevante Belastung des Säuglings zu befürchten (ggf. 8 Stunden Stillpause). Unterschiede nach Applikationsform sind nicht bekannt.
Zolmitriptan oral bis 5 mg nasal bis 5 mg	Bei neueren Triptanen bislang ebenfalls kein Anhalt für Teratogenität, aber wegen geringer Erfahrungen zumindest im 1. Trimenon möglichst meiden.	Für neuere Triptane keine ausreichende Datenlage in der Stillzeit.
Naratriptan oral 2,5 mg		
Rizatriptan oral bis 10 mg		
Eletriptan oral bis 80 mg		
Almotriptan oral 12,5 mg		
Frovatriptan oral 2,5 mg		

beim Neugeborenen bis hin zur Agranulozytose nicht eingenommen werden. Eine Übersicht über den Einsatz der NSAR und ähnlicher Substanzen gibt ► Tabelle 1.

Triptane

Nach wie vor sind Triptane in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Es wurden aber seit Einführung des ersten Triptans Schwangerschaftsregister eingerichtet, in denen alle gemeldeten Fälle einer Einnahme von Triptanen während der Schwangerschaft erfasst wurden mit dem Ziel, Hinweise für die mögliche Teratogenität der Substanzen zu gewinnen. Zusammenfassend weisen die bisherigen Befunde nicht auf ein erhöhtes Risiko angeborener Missbildungen oder vermehrter Komplikationen bei Schwangerschaft oder Geburt im Zusammenhang mit den Triptanen hin (25, 33, 46). Für Sumatriptan liegen mittlerweile über 1 200 dokumentierte Expositionen im ersten Trimenon ohne Anhalt für Teratogenität vor.

Sumatriptan (Erstzulassung in den USA 1992) ist das Triptan mit den meisten dokumentierten Schwangerschaften. Die Daten der Sumatriptan-Sicherheitsdatenbank erge-

ben keinen Hinweis darauf, dass die „versehentliche“ Einnahme von Sumatriptan (meist in der Zeit, in der die Schwangerschaft noch nicht bekannt war) mit negativen Folgen für die Schwangerschaft oder das Neugeborene assoziiert ist. Innerhalb der zwischen 1996 und 2008 dokumentierten Schwangerschaften betrug das Risiko von Fehlbildungen nach Exposition im ersten Trimenon in einem Kollektiv von 516 Schwangerschaften 4,4% (95%-Konfidenzintervall 2,7-7,0%), was dem Risiko von 3 bis 5% innerhalb der Allgemeinbevölkerung entspricht. Diese Daten weisen darauf hin, dass von der Einnahme von Sumatriptan in der frühen Schwangerschaft kein signifikantes teratogenes Risiko ausgeht. Dennoch kann gegenwärtig nicht ausgeschlossen werden, dass es eine geringe Zunahme einzelner spezifischer Probleme geben könnte.

Außerhalb der Sumatriptan-Sicherheitsdatenbank wurde das Risiko der Einnahme von Sumatriptan in der Schwangerschaft von verschiedenen Autoren untersucht: In einer prospektiven Untersuchung wurden keine Unterschiede zwischen Frauen, die während der Schwangerschaft Triptane eingenommen hatten, und krankheitskorrelierten Kontrollen sowie Normalpersonen in Bezug auf die

Geburtenrate, Fehlgeburten oder größere Fehlbildungen gefunden (62). O'Quinn und Kollegen untersuchten prospektiv die Schwangerschaften von Frauen, die Sumatriptan subkutan in der Schwangerschaft verwendet hatten; auch hier ergab sich kein Unterschied in Hinblick auf die verschiedenen Zielvariablen (45). In einer einzigen Studie zeigten sich Hinweise auf ein leicht erniedrigtes Geburtsgewicht nach Sumatriptaneinnahme (46). Diese Ergebnisse sind bis heute nicht reproduziert worden.

Es gibt keine Hinweise auf mögliche unerwünschte Wirkungen von Sumatriptan beim gestillten Säugling. Die kurze Halbwertszeit des Medikamentes in Kombination mit einer unregelmäßigen Anwendung lassen eine solche nicht vermuten. Nach subkutaner Injektion bei fünf stillenden Müttern wurde ein Übergang von 3,5% der mütterlichen Dosis auf den Säugling ermittelt. Da die Bioverfügbarkeit von Sumatriptan nach oraler Gabe nur 14% beträgt, ist darunter mit einer noch geringeren Exposition des Säuglings zu rechnen. Verwirft man die Muttermilch in den ersten acht Stunden nach Anwendung von Sumatriptan, kann man eine kindliche Exposition weitgehend vermeiden (73).

Mittlerweile liegen auch ca. 100 Beobachtungen von Schwangerschaften nach Rizatriptaneinnahme vor, welche nicht auf ein teratogenes Risiko der Substanzen hinweisen (Rizatriptan Pregnancy Registry; 24). Die Stichprobe ist noch zu klein, um hieraus Empfehlungen abzuleiten. Dies gilt auch für die anderen Triptane. Zusammenfassend erlaubt diese Datenlage folgende Empfehlung zum Gebrauch der Triptane in Schwangerschaft und Stillzeit (► Tab. 2):

- Frauen, bei denen sich unter der Einnahme von Triptanen eine Schwangerschaft entwickelt bzw. die in Unkenntnis der Schwangerschaft ein Triptan innerhalb des ersten Trimenons eingenommen haben, können in Hinblick auf eine mögliche schädigende Wirkung beruhigt und darüber informiert werden, dass nach aktueller Datenlage kein Risiko für den sich entwickelnden Embryo zu erwarten ist. Es sind keine besonderen Vorkehrungen außerhalb der Routinediagnostik der Schwangerschaft zu treffen.
- Im ersten Trimenon sollte aufgrund der noch unsicheren Datenlage auf eine Sumatriptaneinnahme verzichtet werden.



- Im zweiten und dritten Trimenon ist die Einnahme von Sumatriptan (in rektaler, oraler und intranasaler Form) unter enger Indikationsstellung (schwere, beeinträchtigende Attacken, insbesondere mit Erbrechen und Insuffizienz nicht medikamentöser Maßnahmen, Paracetamol und NSAR) in individueller Rücksprache mit dem behandelnden Arzt vertretbar.
- In der Stillzeit ist eine sporadische Einnahme von Sumatriptan vertretbar. Eine achtstündige Stillpause (Verwerfen der Milch) nach der Einnahme reduziert die Exposition des Säuglings auf ein Minimum und wird zur Sicherheit empfohlen.
- Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann für die anderen Triptane keine Empfehlung für die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit ausgesprochen werden.
- Schwangerschaften, die unter der Einnahme von Triptanen entstanden sind oder in denen Triptane eingenommen worden sind, sollten an die entsprechenden Schwangerschaftsregister gemeldet werden, um die vorhandenen Daten zu ergänzen und möglicherweise in Zukunft eine allgemeine Empfehlung für die Triptane in der Schwangerschaft aussprechen zu können.

Ergotaminhaltige Substanzen

Ergotaminhaltige Substanzen werden in der aktuellen Leitlinie der DMKG und DGN nur noch in der zweiten Wahl bei besonders langen oder anders nicht behandelbaren Migräneattacken empfohlen. In Schwangerschaft und Stillzeit ist ihre Anwendung aufgrund der uterotonischen und vasokonstriktischen Wirkung und der damit verbundenen fetalen Minderperfusion und Fehlgeburt (bzw. intrauterinem Fruchttod) sowie einer Schädigung des Neugeborenen kontraindiziert (2, 54).

Opioide

Opioide haben aufgrund der mangelnden Evidenzlage zur Wirksamkeit üblicherweise keinen Stellenwert in der Behandlung der Migräne. Aufgrund der langjährigen Erfahrung bei der Anwendung dieser Substanzen in der Schwangerschaft ohne Hinweise auf negative Auswirkungen bei der sporadischen Anwen-

dung werden insbesondere niedrig potente Opioide in der Praxis zum Teil als Reservemedikament eingesetzt, insbesondere wenn z. B. in der Frühschwangerschaft alternative Therapieoptionen limitiert sind.

Steroide

Bei sehr schweren oder länger andauernden Migräneattacken in der Schwangerschaft können auch Steroide gegeben werden. Wenn sich die Gabe auf maximal drei Einzeldosen (das heißt, an drei Tagen) von (Methyl-)Prednisolon in einer Dosis von bis zu 500 mg beschränkt, besteht keine Gefährdung.

Antiemetika

Die Gabe prokinetischer Antiemetika wie Domperidon und Metoclopramid (MCP) bessert nicht nur die vegetativen Begleitsymptome, sondern kann über eine Wiederanregung der passageren Gastroparese während der Migräneattacke zu einer verbesserten Resorption und Wirkung von Analgetika und Triptanen führen (55, 59). MCP besitzt darüber hinaus eine geringe eigenständige antinozizeptive Wirkung (21). Dimenhydrinat ist das Antiemetikum der 1. Wahl in allen Phasen der Schwangerschaft und in der Stillzeit. Die Substanz wird seit vielen Jahren ohne Hinweise auf negative Einflüsse auf die Schwangerschaft oder die Geburt eingesetzt. Allerdings wird zum Teil ein wehenfördernder Effekt diskutiert, weswegen Dimenhydrinat bei Frühgeburtsgefährdung mit Zurück-

haltung gegeben werden sollte. Doxylamin gilt ebenfalls als sicheres Antiemetikum zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit, allerdings gibt es für Doxylamin keine Evidenz im Rahmen der Migräneattacke. Als Reservemedikament ist die sporadische Anwendung von MCP ebenfalls vertretbar (19, 60), aufgrund der umfangreicheren Erfahrungen und in Hinblick auf das potenzielle Auftreten von extrapyramidalen Nebenwirkungen durch MCP ist Dimenhydrinat jedoch vorzuziehen. Die Datenlage für Domperidon in der Schwangerschaft ist unzureichend (►Tab. 3).

Prophylaktische Therapie

Bis auf Ausnahmen sollte eine prophylaktische medikamentöse Therapie in der Planungsphase einer Schwangerschaft beendet werden und stattdessen nicht medikamentöse prophylaktische Therapieverfahren wie die regelmäßige Anwendung eines Entspannungsverfahrens oder die Ausübung von regelmäßigem Ausdauersport zum Einsatz kommen. Dies ist insbesondere deshalb vertretbar, weil die häufigere Migräne ohne Aura einen positiven Verlauf mit der Schwangerschaft nimmt.

Die Prophylaxe der ersten Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit beruht damit auf Triggervermeidung, Ausdauersport sowie Entspannungsverfahren (z. B. progressive Muskelrelaxation nach Jacobson) und Biofeedback, welche außerhalb der Schwangerschaft ihre Evidenz erwiesen haben (4, 11). Bei Patientinnen mit einer bekanntermaßen

Tab. 3 Akuttherapie der Migräneattacke in Schwangerschaft und Stillzeit: Übersicht über die Antiemetika

Therapie	Schwangerschaft	Stillzeit
Dimenhydrinat	Ausreichende Erfahrung, daher Mittel erster Wahl; bei Frühgeburtsgefährdung zurückhaltend.	Geht nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Sporadische Anwendung vertretbar. Mittel der Wahl in der Stillzeit.
Metoclopramid oral bis 20 mg rektal bis 20 mg subkutan bis 10 mg intravenös bis 10 mg	Keine Hinweise auf Teratogenität bei sporadischer Anwendung	Sporadische Anwendung vertretbar
Domperidon oral bis 30 mg	Unzureichende Datenlage	Sporadische Anwendung vertretbar



schwer zu kontrollierenden Migräne oder einer Migräne, die über den ersten Trimenon hinaus hochfrequent ohne suffizientes Ansprechen auf eine Akutmedikation persistiert, kann auch in der Schwangerschaft auf Wunsch der Patientin eine medikamentöse prophylaktische Therapie durchgeführt werden (► Tab. 4). Hierfür können folgende Empfehlungen gegeben werden:

- Eine prophylaktische Therapie mit Magnesium sollte als erste Maßnahme versucht werden.
- Unter enger Indikationsstellung ist die Einnahme des Betablockers Metoprolol in der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit zur prophylaktischen Therapie der Migräne vertretbar.
- Als Substanz der zweiten Wahl ist auch die Gabe des trizyklischen Antidepressivums Amitriptylin in niedriger Dosis (25 bis 50 mg) in allen Stadien der Schwangerschaft und Stillzeit vertretbar.
- Valproat ist aufgrund bekannter teratogener Nebenwirkungen in der gesamten

Schwangerschaft kontraindiziert. In der Stillzeit ist die Anwendung unbedenklich.

- Für die außerhalb der Schwangerschaft etablierten anderen Prophylaktika (z. B. Flunarizin, Topiramate) kann aufgrund unzureichender Datenlage keine Empfehlung gegeben werden.

Betablocker

Die Einnahme von Metoprolol ist nach sorgfältiger Indikationsstellung grundsätzlich in allen Phasen der Schwangerschaft sowie auch der Stillzeit vertretbar. Da unter der Einnahme von Atenolol Störungen der uteroplazentalen Perfusion und fetale Wachstumsstörungen berichtet wurden (10) und nicht auszuschließen ist, dass es sich um einen Klasseneffekt handelt, ist auch bei der Einnahme von Metoprolol sorgfältig auf die uteroplazentare Perfusion und das fetale Wachstum zu achten. Bei der Einnahme von Metoprolol im dritten Trimenon muss der Geburtshelfer unbedingt über die Medikamen-

teneinnahme informiert sein, da es ansonsten zu Fehlinterpretationen der CTG-Kurve kommen kann (geringere Oszillation, niedrigere Baseline). Bei präpartaler Einnahme ist nach der Geburt beim Säugling auf das vermehrte Risiko von Hypoglykämien zu achten; dieses ist bei Einnahme während der Stillzeit gering.

Amitriptylin

Für die zur Migräneprophylaxe übliche Dosis von 25 bis 75 mg Amitriptylin pro Tag sind keine teratogenen Effekte oder andere relevante Nebenwirkungen für das Kind beschrieben worden. Da auch der Übertritt in die Muttermilch gering ist, ist eine Migräneprophylaxe mit Amitriptylin in allen Phasen der Schwangerschaft sowie der Stillzeit unter strenger Indikationsstellung vertretbar. Da im Zusammenhang mit höheren Dosierungen von Amitriptylin vor der Geburt verschiedene vorübergehende Komplikationen wie Tachyarrhythmie, Tachypnoe, Zyanose, Tremor, Trinkschwäche, Konvulsionen und Harnverhalt beschrieben worden sind, wird empfohlen, Amitriptylin in den Wochen vor der Geburt möglichst auf eine moderate Dosis (z. B. 25 bis 50 mg) zu reduzieren.

Magnesium

Auch wenn die Datenlage für die Wirksamkeit von Magnesium zur Migräneprophylaxe widersprüchlich ist (49, 50), sollte diese im Hinblick auf die Unbedenklichkeit dieser Therapie für die Schwangerschaft und Stillzeit als erste Wahl, insbesondere bei einer grenzwertigen Indikation für eine medikamentöse prophylaktische Therapie in der Schwangerschaft versucht werden. Die empfohlene Dosis beträgt wenigstens 600 mg.

Andere Substanzen

Auch für niedrig dosiertes ASS (100 bis 300 mg pro Tag) ist die Datenlage hinsichtlich der Migräneprophylaxe begrenzt. In der Schwangerschaft wurde es zur Prophylaxe einer Präeklampsie eingesetzt und erscheint in Schwangerschaft (in den ersten beiden Trimenons) und Stillzeit ausreichend sicher. Valproinsäure ist im Rahmen der Migränebehandlung auf-

Tab. 4 Therapie der Migräne in Schwangerschaft und Stillzeit: Übersicht über die prophylaktisch wirksamen Medikamente

Therapie	Schwangerschaft	Stillzeit
Magnesium > 600 mg	Unbedenklich	Unbedenklich
Metoprolol bis 200 mg	Grundsätzlich in allen Phasen der Schwangerschaft vertretbar, jedoch auf uteroplazentare Perfusion und fetales Wachstum achten; bei präpartaler Gabe erhöhtes Risiko von Hypoglykämien beim Neugeborenen.	Geringe kindliche Belastung mit Metoprolol bzw. Propranolol über die Muttermilch.
Amitriptylin, Amitriptylinoxid bis 75 bzw. 90 mg	Bei umfangreichen Erfahrungen kein Anhalt für Teratogenität. Bei hochdosierter Therapie vor Geburt können beim Neugeborenen kurzfristig folgende Symptome auftreten: Tachyarrhythmie, Tachypnoe, Zyanose, Tremor, Trinkschwäche, Konvulsionen, Harnverhalt.	Geringe Belastung des Säuglings über Muttermilch, daher Dauermedikation in moderater Dosis vertretbar.
Flunarizin	Unzureichende Datenlage	Unzureichende Datenlage
Topiramate	Unzureichende Datenlage	Unzureichende Datenlage
Valproat	Teratogene Effekte nachgewiesen (Neuralrohrdefekte, Herzfehler, Extremitätenanomalien, neurologische Defizite usw.). In der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert.	Kompatibel mit dem Stillen, da nur geringe Belastung des Säuglings über Muttermilch (1,2 bis 4,1% einer gewichtsbezogenen Dosis).
Pestwurz	Unzureichende Datenlage	Unzureichende Datenlage



grund des bekannten teratogenen Risikos und der negativen Einflüsse auf die neurologische Entwicklung in der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert. Die äußerst selten notwendige Behandlung von schwangeren Epilepsiepatienten, die auf die Valproatmedikation angewiesen sind, gehört in die Hand eines erfahrenen Epileptologen in enger Kooperation mit dem behandelnden Frauenarzt. In der Stillzeit ist die Anwendung von Valproinsäure aufgrund der sehr geringen Belastung des Säuglings durch die Muttermilch unbedenklich. Für alle anderen in der Migräneprophylaxe empfohlenen Substanzen ist die Datenlage unzureichend. Es wird darauf hingewiesen, dass die Schwangerschaften, die bei Einnahme eines Antiepileptikums eingetreten sind, das zur Migräneprophylaxe verschrieben worden war, an das europäische Register EURAP in Berlin gemeldet werden sollen (www.eurap.de).

Nicht medikamentöse Therapie der Migräne

Triggererkennung

Trotz der Bedeutung der hormonellen Veränderungen in der Schwangerschaft und ihres Einflusses auf die Migräne, sollte die Bedeutung anderer Triggerfaktoren nicht vergessen werden. Wie auch außerhalb der Schwangerschaft sollten individuelle Migränetrigger identifiziert und eliminiert werden. In diesem Sinne sollten insbesondere Patientinnen in der Schwangerschaft dazu ermutigt werden, regelmäßig Nahrung zu sich zu nehmen, ausreichend zu trinken, Stress zu vermeiden und solange wie schwangerschaftsbedingt möglich, einen regelmäßigen Schlaf-wach-Rhythmus anzustreben und sich regelmäßig zu bewegen.

Die Prophylaxe der ersten Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit stützt sich damit auf Triggervermeidung, aeroben Ausdauersport sowie Entspannungsverfahren (z. B. progressive Muskelrelaxation nach Jacobson) und Biofeedback, welche außerhalb der Schwangerschaft ihre Evidenz erwiesen haben (4, 11).

Akupunktur

Akupunktur zur Behandlung der Migräne während der Schwangerschaft oder Stillzeit

ist bislang nicht wissenschaftlich untersucht worden. Prinzipiell bestehen keine Bedenken gegen einen Therapieversuch, wenn der Akupunktur Erfahrungen mit der Behandlung von Schwangeren hat.

Clusterkopfschmerz

Der Clusterkopfschmerz ist im Vergleich zur Migräne ein sehr seltenes Kopfschmerzsyndrom. Da dieser dazu noch in der Mehrzahl Männer betrifft, ist weit weniger bekannt über den Einfluss hormoneller Faktoren auf den Clusterkopfschmerz sowie die Epidemiologie und den Verlauf des Clusterkopfschmerzes während der Schwangerschaft und Stillzeit. Insgesamt scheint aber der Einfluss hormoneller Faktoren deutlich weniger ausgeprägt als bei der Migräne zu sein (20, 38, 70).

In einer fragebogenbasierten retrospektiven Untersuchung an insgesamt 224 Frauen mit Clusterkopfschmerz berichtete nur eine Frau von einer Erstmanifestation in der Schwangerschaft. Ein Drittel der 143 Frauen, die jemals schwanger waren, hatten ihre erste Clusterattacke vor der ersten Schwangerschaft, zwei Drittel nach der ersten Schwangerschaft. 13% der Frauen erinnerten Clusterattacken während der Schwangerschaft, wobei überwiegend keine Änderung der Attackenfrequenz während der Schwangerschaft angegeben wurde (70). Bahra und Kollegen berichteten, dass nur 5% der Clusterpatientinnen während der Schwangerschaft an Clusterattacken litten und dass es zu einer Änderung des circannualen Rhythmus kam (6). Frauen, die bei Erstdiagnose des Clusterkopfschmerzes noch keine Kinder hatten, weisen eine signifikant niedrigere Geburtenrate auf als gesunde Frauen. Und ein Drittel der Frauen mit Clusterkopfschmerz, die bewusst auf Kinder verzichteten, gaben den Clusterkopfschmerz als Grund an (70).

Zusammenfassend weisen die vorliegenden Studien zur Prävalenz des Clusterkopfschmerzes während der Schwangerschaft darauf hin, dass Clusterkopfschmerz während der Schwangerschaft eine sehr seltene Erkrankung ist. Allerdings scheint es bei Patientinnen, die schon vor der Gravidität an Clusterkopfschmerzen litten, nicht wie bei der Migräne, zu einer Besserung des Clusterkopfschmerzes während der Gravidität zu kom-

men. Dies unterstreicht umso mehr die Notwendigkeit einer suffizienten medikamentösen Therapie auch während der Schwangerschaft. Die Tatsache, dass einige Patientinnen aus Sorge, ihre Attacken während nicht suffizient behandeln zu können, auf eine Schwangerschaft verzichten, unterstreicht diese Notwendigkeit. Zum Verlauf des Clusterkopfschmerzes während der Stillzeit ist noch weniger bekannt.

Die Behandlung von Clusterkopfschmerzen in der Schwangerschaft ist umso mehr eine Herausforderung an die Erfahrung und Verantwortlichkeit des behandelnden Arztes, als leider weiterhin viele Substanzen zur Behandlung dieser seltenen Erkrankung nicht zugelassen sind (off-label), was die Empfehlung in der Schwangerschaft weiterhin kompliziert. Prinzipiell gliedert sich die Therapie des Clusterkopfschmerzes in die Akutbehandlung und die vorbeugende Behandlung, wobei eine Kurzzeit- und eine Langzeitprophylaxe unterschieden werden (18, 41).

Medikamentöse Therapie

Zur Akutbehandlung einzelner Clusterkopfschmerzattacken werden übereinstimmend in den europäischen und nationalen Leitlinien folgende Medikamente empfohlen: die subkutane oder intranasale Applikation von Triptanen (Sumatriptan und Zolmitriptan), die Inhalation von 100%igem Sauerstoff über eine Gesichtsmaske, die topische Applikation/Installation von Lidocain ins ipsilaterale Nasenloch sowie die Gabe von Ergotaminen in verschiedenen Darreichungsformen. Im Hinblick auf das teratogene Risiko bei verschiedenen Substanzen können folgende Empfehlungen für die Akutmedikation der Clusterattacken während der Schwangerschaft und Stillzeit gegeben werden (► Tab. 5):

- Die Inhalation von 100%igem Sauerstoff über eine Gesichtsmaske (7 bis 15 l/min für 20 Minuten) ist das Mittel der 1. Wahl zur Akutbehandlung in Schwangerschaft und Stillzeit.
- Die intranasale Applikation von Lidocain 4% in das ipsilaterale Nasenloch ist ebenfalls in allen Schwangerschaftsstadien und in der Stillzeit vertretbar.
- Die subkutane oder intranasale Applikation von Sumatriptan ist unter enger Indi-



Tab. 5 Akuttherapie der Clusterkopfschmerzattacke in Schwangerschaft und Stillzeit: Übersicht über die Akutmedikamente

Therapie	Schwangerschaft	Stillzeit
O ₂ -Inhalation	Unbedenklich.	Unbedenklich.
Sumatriptan (nasal, subkutan) nasal bis 20 mg subkutan 6 mg	Nach über 1 200 dokumentierten Expositionen im 1. Trimenon kein Anhalt für Teratogenität, daher Anwendung unter strenger Indikationsstellung insbesondere im 2./3. Trimenon vertretbar.	Bei sporadischer Anwendung in der Stillzeit keine relevante Belastung des Säuglings zu befürchten (ggf. acht Stunden Stillpause). Unterschiede nach Applikationsform sind nicht bekannt.
Zolmitriptan (nasal) nasal bis 5 mg	Wegen unzureichender Datenlage kontraindiziert.	Wegen unzureichender Datenlage kontraindiziert.
Lidocain (4% Lösung nasal)	Anwendung in allen Trimenons vertretbar.	Wegen geringer oraler Bioverfügbarkeit keine relevanten Nebenwirkungen für das Neugeborene zu erwarten.

Tab. 6 Therapie des Clusterkopfschmerzes in Schwangerschaft und Stillzeit: Übersicht über die prophylaktischen Medikamente

Therapie	Schwangerschaft	Stillzeit
Verapamil wenigstens 320 mg	Unzureichende Datenlage im 1. Trimenon. Im 2./3. Trimenon vertretbar.	Minimale Belastung der Muttermilch, daher Stillen vertretbar.
Lithium wenigstens 0,8 mmol/l	Leicht erhöhtes Risiko für kindliche Herzfehler bei Gabe im 1. Trimenon. Bei peripartaler Anwendung kindliche Zyanose, epileptische Anfälle, Hypothyreose möglich.	Wegen Kumulationsgefahr meiden
Topiramate	Unzureichende Datenlage	Unzureichende Datenlage
Methysergid	Wegen unzureichender Datenlage nicht zu empfehlen.	Wegen unzureichender Datenlage nicht zu empfehlen.
Valproat	Teratogene Effekte nachgewiesen (Neuralrohrdefekte, Herzfehler, Extremitätenanomalien, neurologische Defizite).	Kompatibel mit dem Stillen, da nur geringe Belastung des Säuglings über Muttermilch (1,2 bis 4,1% einer gewichtsbezogenen Dosis).
Kortikosteroide 100 mg pro Tag	Wegen eines geringeren diaplazentaren Transfers Prednisolon bzw. Prednison vorziehen. Bei Dauer-gabe im 1. Trimenon gering erhöhtes Risiko für orafaziale Spaltbildungen. Bei Dauermedikation im 2./3. Trimenon auf fetale Wachstumsretardierung und Nebennierenrin-denstörung achten.	Unter maternaler Prednisolon-Dosis bis 20 mg pro Tag keine Stillpause erforderlich.

- kationsstellung im zweiten und dritten Trimenon vertretbar.
- In der Stillzeit ist die sporadische Applikation von Sumatriptan s. c. vertretbar. Eine achtstündige Stillpause wird zur Sicherheit empfohlen.
- Zolmitriptan wird aufgrund der mangelnden Datenlage zur Teratogenität während der Schwangerschaft nicht empfohlen.
- Ergotamine sind in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Für die kurzfristige Inhalation von Sauerstoff sind keine unerwünschten Wirkungen in Schwangerschaft und Stillzeit bekannt.

Lidocain, das weltweit als Lokalanästhetikum eingesetzt wird, ist zwar plazentagängig, aber Studien zur Reproduktionstoxizität von Lidocain ergeben keine Hinweise für teratogene Eigenschaften der Substanz und es scheint keinen negativen Einfluss von Lidocain auf das Outcome der Schwangerschaft zu geben. Für epidural oder spinal appliziertes Lidocain zur Schmerztherapie während der Geburt werden selten (< 5%) leichte und vorübergehende neuropsychologische Auffälligkeiten des Neugeborenen beobachtet (5, 29). Lidocain geht zu einem geringen Anteil in die Muttermilch über (26, 47), insgesamt sind insbesondere bei der oral geringen Bioverfügbarkeit (ausgeprägter First-pass-Effekt) der Substanz keine negativen Effekte für den Säugling zu erwarten. Sumatriptan und Ergotamine wurden bereits im Abschnitt Migräne diskutiert.

Medikamentöse Prophylaxe

Für längere Clusterepisoden oder chronische Verläufe ist eine suffiziente prophylaktische Therapie der wichtigste Therapiefelder. Nach aktuellen Leitlinien (außerhalb der Schwangerschaft) ist der Kalziumantagonist Verapamil die Therapie der ersten Wahl. In der zweiten Wahl werden Topiramate (100 bis 200 mg pro Tag), Lithium (Serumspiegel 0,6 bis 0,8 mmol/l) und Methysergid (8 bis 12 mg) empfohlen, wobei Methysergid nur noch über die internationale Apotheke zu beziehen ist. In der dritten Wahl oder zur Kombination bei unter Monotherapie refraktären Fällen kommen außerdem die Substanzen Valproinsäure, Pizotifen, Gabapentin infrage. Im Sinne einer überbrückenden Therapie bis zum Wirkungseintritt der prophylaktischen Therapie werden additiv Kortikosteroide (Prednisolon 100 bis 250 mg initial für zwei bis fünf Tage, dann individuell abdosieren) empfohlen. In Hinblick auf das teratogene Risiko der verschiedenen Substanzen können folgende Empfehlungen für die prophylaktische Therapie des Clusterkopfschmerzes während der Schwangerschaft und Stillzeit gegeben werden (► Tab. 6):

- Verapamil ist medikamentöse Prophylaxe der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit.



Aufgrund der unzureichenden Datenlage während des ersten Trimenons sollte wenn möglich in dieser Zeit auf die Medikation verzichtet werden.

- Im Sinne einer Überbrückungsmedikation ist die kurzfristige Gabe von Prednisolon sowohl in der Schwangerschaft als auch in der Stillzeit vertretbar.
- Valproat ist aufgrund nachgewiesener teratogener Effekte in der Schwangerschaft kontraindiziert. In der Stillzeit ist Valproat aufgrund des geringen Übertrittes in die Muttermilch vertretbar.
- Topiramate und Methysergid sind aufgrund unzureichender Daten bezüglich des teratogenen Risikos während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht zu empfehlen.
- Lithium kommt als Reservemedikament bei einer unzureichenden Kontrolle des Clusterkopfschmerzes unter Verapamil unter strenger Indikationsstellung durch einen erfahrenen Arzt im zweiten und dritten Trimenon infrage. In der Stillzeit sollte Lithium abgesetzt werden.

Es gibt nur wenige dokumentierte Schwangerschaften unter Verapamil im ersten Trimenon. Dabei zeigten sich keine Hinweise auf Teratogenität oder andere Auffälligkeiten. Diese Untersuchungen werden von einer kürzlich publizierten, prospektiven Studie an 299 Schwangeren zur Anwendung von Kalziumantagonisten im ersten Trimenon bestätigt (72). Auch für Expositionen in der späten Schwangerschaft oder der Neugeborenenphase ergaben sich in den zur Verfügung stehenden Daten keine teratogenen oder toxischen Effekte. Da Verapamil nur zu einem sehr geringen Teil in die Muttermilch übergeht, ist die Gabe beim Stillen vertretbar (Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics; 1).

Die Exposition mit Lithium im ersten Trimenon ist mit einer leicht erhöhten Inzidenz von Herzmissbildungen assoziiert (16). Aus diesem Grund sollte im ersten Trimenon auf die Gabe von Lithium verzichtet werden. Bei Frauen, die z. B. in Unkenntnis ihrer Schwangerschaft während des ersten Trimenons Lithium erhalten haben, sollte unbedingt um die 20. SSW eine Ultraschalluntersuchung mit fetaler Echokardiografie durchgeführt werden. Schwangerschaftsbedingte Ände-

rungen der renalen Lithiumclearance machen eine häufige Überprüfung der Plasmaspiegel während der Schwangerschaft und nach der Geburt notwendig. Sollte eine Lithiumtherapie während der späten Schwangerschaft indiziert sein, sollte die Lithiumgabe zwei Tage vor der Geburt ausgesetzt werden. Dies reduziert peripartale Komplikationen und Nebenwirkungen (44). In der Muttermilch werden hohe Lithiumkonzentrationen erreicht; dies kann beim Kind z. B. zu Änderungen des Muskeltonus, Tremor oder unwillkürlichen Bewegungen führen. Daher ist Lithium in der Stillzeit nicht zu empfehlen.

Valproinsäure ist in der Schwangerschaft aufgrund des bekannten teratogenen Risikos kontraindiziert. In der Stillzeit ist die Anwendung von Valproinsäure wegen der sehr geringen Belastung des Säuglings durch die Muttermilch unbedenklich. Mehrere große prospektive epidemiologische Studien zeigen, dass eine Kortisonbehandlung während der Schwangerschaft nicht mit einem erhöhten Risiko für schwere Fehlbildungen einhergeht. Es gibt aber Hinweise auf ein leicht erhöhtes Risiko von orofazialen Spaltbildungen bei einer Dauergabe im ersten Trimenon. Darüber hinaus ist eine andauernde Kortisonbehandlung während der Schwangerschaft mit einem geringeren Geburtsgewicht und einem früheren Geburtszeitpunkt assoziiert (30, 48, 51). Ist eine Kortisonbehandlung in der Schwangerschaft notwendig, dann ist Methylprednisolon (bzw. Prednisolon) aufgrund der geringen plazentaren Transmission das Mittel der ersten Wahl. Fluorierte Glukokortikoide (wie Betamethason und Dexamethason) sollten hingegen vermieden werden, wenn die Behandlung der Mutter im Vordergrund steht. Postnatal ist auf die Gefahr einer Nebennierenrindensuffizienz beim Neugeborenen zu achten. Aufgrund des geringen Übertrittes von Kortikosteroiden in die Muttermilch ist die Gabe in der Stillzeit vertretbar. Bei geringen Dosen (< 20 mg Prednisolon) kann auf eine Stillpause verzichtet werden. Die Substanzen Methysergid und Topiramate sind wegen unzureichender Datenlage nicht zu empfehlen. Bei dem Ergotaminderivat Methysergid geben auch die Untersuchungen zu den klassischen Ergotaminen Anlass, ein teratogenes bzw. toxisches Potenzial zu befürchten.

Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp

Kopfschmerz vom Spannungstyp in der Schwangerschaft

Der episodische Kopfschmerz vom Spannungstyp (im Folgenden kurz Spannungskopfschmerz) gehört mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 80% (52) zu den häufigsten Kopfschmerzen überhaupt. Im Gegensatz zur Migräne scheint der Spannungskopfschmerz geringeren hormonellen Einflüssen zu unterliegen. Hierauf weist auch die Geschlechterverteilung mit einer nur geringfügig ungleichen Verteilung im Verhältnis von 5:4 zu Ungunsten der Frauen hin. Auch wenn die Prävalenz dieses Kopfschmerzes ihr Maximum im Alter von 30 bis 39 Jahren, also in der fertilen Lebensphase, aufweist, stellt er in der Schwangerschaft in der Regel kein besonderes therapeutisches Problem dar. Dies ist darin begründet, dass die einzelnen Attacken deutlich weniger beeinträchtigend sind als bei der Migräne und die Mehrzahl der Patientinnen nur gelegentlich unter diesem Kopfschmerz leiden. Darüber hinaus weisen Studien darauf hin, dass sich die Schwangerschaft nicht negativ auf diesen Kopfschmerztyp auswirkt und dass auch Spannungskopfschmerzen mit der Schwangerschaft eine Besserung erfahren können. Ist dies der Fall (ca. 30%), tritt diese Verbesserung wie bei der Migräne nach den ersten Monaten ein (40).

Medikamentöse Therapie

Beim episodischen Spannungskopfschmerz ist die Wirksamkeit folgender Substanzen belegt: Acetylsalicylsäure (500 bis 1 000 mg), Paracetamol (500 bis 1 000 mg), Ibuprofen (200 bis 400 mg), Naproxen (500 bis 1 000 mg), Metamizol (500 bis 1 000 mg) sowie die fixe Kombination aus ASS, Paracetamol und Koffein (250 + 250 + 62,5 mg). Für die Akutbehandlung des episodischen Spannungskopfschmerzes sollte in der Schwangerschaft nicht medikamentöse Maßnahmen (wie die großflächige Applikation von Pfefferminzöl auf Schläfen und Nacken; 27) der Vorzug gegeben werden. Sollte eine medikamentöse Behandlung notwendig werden, können im



Tab. 7 Therapie des chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp: Übersicht über die prophylaktischen Medikamente

Therapie	Schwangerschaft	Stillzeit
Amitriptylin, Amitriptylinoxid bis 75 bzw. 90 mg	Bei umfangreichen Erfahrungen kein Anhalt für Teratogenität. Bei hochdosierter Therapie vor Geburt können beim Neugeborenen kurzfristig folgende Symptome auftreten: Tachyarrhythmie, Tachypnoe, Zyanose, Tremor, Trinkschwäche, Konvulsionen, Harnverhalt.	Geringe Belastung des Säuglings über Muttermilch, daher Dauermedikation in moderater Dosis vertretbar.
Mirtazapin bis 30 mg	Unzureichende Datenlage	Wahrscheinlich geringe Belastung des Säuglings, Sicherheit noch nicht abschließend beurteilbar.
Tizanidin	Unzureichende Datenlage	Unzureichende Datenlage
Valproat	Teratogene Effekte nachgewiesen (Neuralrohrdefekte, Herzfehler, Extremitätenanomalien, neurologische Defizite).	Kompatibel mit dem Stillen, da nur geringe Belastung des Säuglings über Muttermilch (1,2 bis 4,1% einer gewichtsbezogenen Dosis).

Hinblick auf bekannte teratogene Risiken folgende Empfehlungen gegeben werden (► Tab. 1):

- Paracetamol ist in allen Phasen der Schwangerschaft und Stillzeit das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des episodischen Spannungskopfschmerzes.
- ASS, Ibuprofen und Naproxen sind im zweiten Trimenon ebenfalls zulässig.
- Metamizol sollte in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.
- In der Stillzeit können außer Paracetamol Naproxen bis 500 mg sowie Ibuprofen bis 1 600 mg eingenommen werden.

Nach den aktuellen Leitlinien wird zur Behandlung des chronischen Spannungskopfschmerzes (Prävalenz in der Gesamtbevölkerung um 1%) in der ersten Wahl das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin empfohlen. Als Medikamente der zweiten Wahl vermutlich ebenfalls wirksam sind das serotonerg/noradrenerg wirkende Mirtazapin, das

Muskelrelaxans Tizanidin und das Antikonvulsivum Valproinsäure. Auch beim chronischen Spannungskopfschmerz ist die Wirksamkeit nicht medikamentöser Maßnahmen wie die regelmäßiger Ausdauersport und Entspannungsverfahren belegt und sollte insbesondere in der Schwangerschaft Therapiemaßnahme der ersten Wahl sein. Sollte dennoch eine medikamentöse prophylaktische Therapie eines Spannungskopfschmerzes in der Schwangerschaft notwendig sein, können in Hinblick auf bekannte teratogene Risiken folgende Empfehlungen gegeben werden (► Tab. 7):

- Unter enger Indikationsstellung ist die Gabe von Amitriptylin während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit vertretbar und Mittel der ersten Wahl.
- Valproinsäure ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. In der Stillzeit ist es eine geeignete Alternative zum Amitriptylin.
- Mirtazapin und Tizanidin sollten in der Schwangerschaft und Stillzeit wegen feh-

lender Datenlage nicht eingenommen werden.

Die Erfahrungen mit Mirtazapin in der Schwangerschaft sind deutlich geringer als mit Amitriptylin. Auch wenn sich bislang kein Hinweis auf eine Teratogenität der Substanz ergeben hat, kann Mirtazapin aufgrund der noch unzureichenden Datenlage nicht in der Schwangerschaft empfohlen werden. Bei einer Studie an acht Mutter-Kind-Paaren in der Stillzeit ließ sich bei einer durchschnittlichen mütterlichen Tagesdosis von 38 mg ebenfalls nur ein geringer Übergang des Wirkstoffes auf den Säugling erkennen. Die Kinder nahmen unter Berücksichtigung des aktiven Metaboliten Desmethylmirtazapin lediglich ca. 1,9% der mütterlichen Dosis über die Muttermilch auf. Kindliche Komplikationen wurden nicht beobachtet (34). Dennoch ist die Sicherheit der Anwendung moderater Mirtazapin-Dosen in der Stillzeit derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. Die Datenlage zum teratogenen Potenzial von Tizanidin ist unzureichend.

Die Literatur zu diesem Artikel finden Sie unter www.nervenheilkunde-online.de.

Anhang

Adressen von reproduktionstoxikologischen Beratungsstellen

- Institut für Reproduktionstoxikologie, Elisabethenstraße 17, 88212 Ravensburg, Tel. 0751/8727-99; Fax -98 E-Mail paulus@reprotox.de www.reprotox.de
- Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Haus 10B, Spandauer Damm 130, 14050 Berlin, Tel. 030/303081-11; Fax -22 E-Mail mail@embryotox.de