



# Medikamentöse Anfallsbehandlung und Vorbeugung der Migräne

Aktualisierung der DGS-Praxisleitlinie „Primäre Kopfschmerzerkrankungen“

Hartmut Göbel, Axel Heinze, Katja Heinze-Kuhn, Michael Küster, Johannes Horlemann, Anna Cirkel, Carl Göbel

Im März dieses Jahres hat die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS) ihre Praxisleitlinie zu primärem Kopfschmerz auf den neuesten Stand gebracht. Berücksichtigt wurden zahlreiche neue Entwicklungen in der medikamentösen Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne.

**Z**iel der DGS-Praxisleitlinie „Primäre Kopfschmerzerkrankungen“ ist es, Anleitungen und Hilfestellungen zur Diagnostik und Therapie von primären Kopfschmerzen für die praktische Versorgung zu geben. Sie enthält Empfehlungen für eine patientenorientierte Behandlung von primären und sekundären Kopfschmerzerkrankungen. Experten aus den DGS-Schmerzcentren konnten die Praxisleitlinie während der öffentlichen Konsensus-Bildung mitgestalten. Zudem wurden die Standpunkte von Patienten-Selbsthilfeorganisationen berücksichtigt. Dieser Artikel stellt neue Studiendaten und die Fortschreibung der Praxisleitlinie im Hinblick auf die medikamentöse Akuttherapie und Vorbeugung der Migräne dar.

## Medikamentöse Attackentherapie

### Behandlung mit Triptanen

Patienten mit Migräneanfällen, die nicht ausreichend auf eine Behandlung mit Nichtopioid-Analgetika ansprechen,

werden mit Serotonin-5-HT<sub>1B/D</sub>-Rezeptoragonisten (Triptane) behandelt. Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan sind die Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung der akuten Kopfschmerzphase im Rahmen einer Migräneattacke (**Abb. 1**).

Die Wirksamkeit der Triptane wurde in umfangreichen placebokontrollierten Studien dokumentiert und in Metaanalysen verglichen [27, 42, 43, 44, 45, 72, 73, 180, 181, 185, 196]. Der Wirkeintritt nach der initialen Gabe eines Triptans kann nach etwa 15 bis 120 Minuten erwartet werden. Ziel ist eine komplette Remission der Migräneattacke. Allerdings kann bei einem Teil der Patienten (20–40 %) ein sogenannter Wiederkehrkopfschmerz auftreten [70]. In diesem Fall kann das Medikament erneut eingenommen werden. Bei abermaliger Anwendung ist ebenfalls ein Therapieerfolg zu erwarten. Ein Wiederkehrkopfschmerz setzt voraus, dass die Schmerzintensität von sehr stark oder mittelstark

auf schwachen oder keinen Kopfschmerz reduziert wurde, der Schmerz aber innerhalb von zwei bis 24 Stunden wieder auf eine Intensität von mittelstark bis stark ansteigt. Das bedeutet, je wirksamer ein Medikament ist, umso höher ist auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Wiederkehrkopfschmerzes. Wirkt ein Medikament nicht während eines Anfalls, kann auch kein Wiederkehrkopfschmerz resultieren. Demnach ist die Gefahr eines Wiederkehrkopfschmerzes bei Gabe von Triptanen mit geringerer Wirksamkeit tendenziell am höchsten (z. B. Frovatriptan oder Naratriptan). Wirksame Triptane, beispielsweise subkutan appliziertes Sumatriptan, zeigen dagegen die höchsten Raten an Wiederkehrkopfschmerz. Auch die Eliminationshalbwertszeit beeinflusst die Rate an Wiederkehrkopfschmerzen. Lange Halbwertszeiten, wie bei Naratriptan und Frovatriptan, verringern die Wahrscheinlichkeit, dass die Migräne zurückkehrt. Führt die initiale Gabe eines Triptans in der maximal zugelassenen Startdosis in einem Anfall zu keiner Besserung, ist die wiederholte Einnahme des gleichen Triptans in diesem Anfall nicht zielführend.

Bessert sich der Kopfschmerz durch die Gabe eines Triptans initial im Anfall nicht, ist die abermalige Einnahme des

gleichen Triptans in diesem Anfall nicht zielführend – mit der Ausnahme, wenn die initial gegebene Dosis erbrochen wurde. In diesem Fall kann die wiederholte Einnahme wirksam sein.

Bei fehlender initialer Wirksamkeit des Triptans sollte ein Ersatzmedikament mit einem anderen Wirkprinzip eingesetzt werden. Optionen sind Analgetika oder nicht steroidale Antirheumatika (NSAR). Innerhalb eines Anfalls sollten unterschiedliche Triptane nicht gemischt werden. Wirkt ein Triptan bei einem aktuellen Anfall nicht, kann es dennoch bei weiteren Anfällen effektiv sein. Triptane wirken bei circa acht von zehn Anfällen – was bedeutet, dass auch bei sonst gutem Ansprechen die Wirksamkeit bei einzelnen Anfällen ausbleiben kann. Auch wenn sich Triptane in Mittelwertvergleichen nicht statistisch signifikant unterscheiden, können individuelle Abweichungen im Ansprechen und der Verträglichkeit auftreten. Eine Rotation der Triptane kann daher im Einzelfall sinnvoll sein.

Triptane werden in unterschiedlichen Applikationsformen eingesetzt. Am schnellsten wirkt die subkutane Injektion von Sumatriptan [179]. Hier kann bereits nach zehn Minuten ein Effekt erwartet werden. Die oralen Triptane mit dem schnellsten Wirkeintritt sind Rizatriptan und Eletriptan (circa 30 Minuten). Zolmitriptan und Almotriptan haben einen Wirkeintritt von ungefähr 45 bis 60 Minuten, Naratriptan und Frovatriptan sind Triptane mit späterem Wirkeintritt von etwa zwei bis vier Stunden [73]. Die nasale Applikation von 5 mg Zolmitriptan oder 10 bzw. 20 mg Sumatriptan wirkt rascher als die orale Applikation dieser Substanzen [30]. Ein Vergleich der Triptane hinsichtlich der Wirksamkeit der einzelnen Arzneimittel (abzüglich der Placebo-Wirksamkeit) in Bezug auf den Anteil der Patienten, die nach zwei Stunden schmerzfrei wurden oder eine Schmerzlinderung erfuhren, zeigt **Tab. 1** (Supplement).

#### Kombinierter Einsatz von Triptanen

Die Kombination von Sumatriptan mit einem NSAR mit langer Halbwertszeit wie Naproxen (Halbwertszeit ca. zwölf Stunden) kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Wiederkehrkopfschmerzen reduzieren [23, 122]. Dabei

garantiert das Triptan zunächst einen schnellen Wirkeintritt. Der sich langsam aufbauende Plasmaspiegel des NSAR hingegen kann einen Wiederkehrkopfschmerz nach initialer Besserung verhindern. Das NSAR sollte nicht erst dann eingesetzt werden, wenn der Wiederkehrkopfschmerz eintritt. Aufgrund der langen Halbwertszeit bildet sich der Plasmaspiegel verzögert aus, und es ist nicht zu erwarten, dass der Wiederkehrkopfschmerz dadurch effektiv kuptert werden kann. In dieser Situation sollte das initial gegebene Triptan bei Wiederkehrkopfschmerz erneut gegeben werden. Eine Kombination mit Dexketoprofen und Frovatriptan hat sich wirksamer erwiesen als die Gabe von Frovatriptan alleine [182]. Die zusätzliche Anwendung mit Metoclopramid hat einen positiven Effekt auf vegetative Begleitsymptome und kann durch die Beseitigung der Magenstase mit besserer Resorption die Wirkung des Triptans verbessern [160].

Triptane sollten möglichst früh zu Beginn der Kopfschmerzphase eingesetzt werden [26, 65, 85, 116]. Allerdings können sie auch noch wirken, wenn sie erst zu einem späteren Zeitpunkt im Rahmen der Kopfschmerzphase angewendet werden. Eine Gratwanderung ist jedoch, wenn hochfrequent Migräneattacken auftreten und aus der frühen Einnahme eine hohe Einnahmefrequenz resultiert. Hier muss abgewogen werden, ob das Triptan nur für sehr schwere Attacken eingesetzt wird und der Patient leichtere Attacken im Zweifelsfall aushält. Triptane sollten nicht während der Auraphase eingesetzt werden. Eine Wirksamkeit zu diesem Zeitpunkt ist nicht belegt und nicht zu erwarten [12, 139].

#### Kontraindikationen für Triptane

Triptane wirken vasokonstriktorisch. Aus Sicherheitsgründen sollten sie daher bei kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere bei unbehandeltem Blutdruck, Zustand nach Herzinfarkt, Schlaganfall, transientser ischämischer Attacke (TIA), koronarer Herzkrankung und peripherer arterieller Verschlusskrankheit nicht eingesetzt werden [190].

#### Ergotalkaloide

Ergotalkaloide haben eine geringere Effektivität als Triptane. Zudem weisen sie vermehrte Nebenwirkungen auf. Ergotalkaloide sollten daher nur eingesetzt werden, wenn Triptane nicht ausreichen und Patienten von der langen Halbwertszeit von Ergotalkaloiden profitieren können. Triptane und Ergotalkaloide dürfen nicht kombiniert eingenommen werden. Ein zeitlicher Abstand von 48 Stunden sollte eingehalten werden.

#### Analgetika

Wie in **Abb. 1** dargestellt, können Analgetika in verschiedenen Darreichungsformen und Zusammensetzungen eingesetzt werden [110]. Brausetabletten oder Granulat können eine schnellere Resorption und damit eine schnellere Verbesserung der Schmerzparameter erzielen, da der Wirkstoff bereits außerhalb des Magens gelöst ist [118]. Die Magenpassage wird begünstigt und damit auch die Verträglichkeit. Nach Möglichkeit sollten daher Wirkstoffe in gelöster Form eingesetzt werden. Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 1.000 mg hat eine ähnliche Wirksamkeit im Mittelwertvergleich wie 50 mg oder 100 mg Sumatriptan. Insbesondere in der Notfallsituation bei langanhaltenden Migräneattacken und beim Status migrainosus ist die Anwendung von Acetylsalicylsäure intravenös in Kombination mit 10 mg Metoclopramid i.v. durch die schnelle Anflutung und den schnellen Aufbau des Plasmaspiegels wirksam [51].

Auch bei Gabe von Ibuprofen führen lösliche Formen zu einer schnelleren Schmerzlinderung als ungelöste Darreichungsformen [146]. Ibuprofen hat einen etwas schnelleren Wirkungseintritt im Vergleich zu Acetylsalicylsäure (ASS). Jedoch ist dafür die Wirkung verkürzt. Eine Schmerzlinderung ist bei circa der Hälfte der behandelten Patienten zu erwarten. Der Großteil der behandelten Patienten erlebt keine komplette Reduktion der Schmerzen und der Begleitsymptome. Die übliche Dosierung beträgt 600 mg Ibuprofen.

Im Mittelwertvergleich zeigt sich die Wirksamkeit von Ibuprofen der von Paracetamol überlegen. Im Rahmen der Migräneakuttherapie ist Paracetamol das Schmerzmittel mit der geringsten



## Die 10-20-Regel

Zur Vorbeugung von Kopfschmerzen durch Medikamentenübergebrauch sollte die 10-20-Regel beachtet werden. Danach sollen Akutmedikamente zur Behandlung von Migräne an weniger als zehn Tagen im Monat eingesetzt werden. Oder umgekehrt: Akutmedikamente sollten an mindestens 20 Tagen im Monat nicht eingesetzt werden. Viele Patienten setzen verschiedene Substanzen entweder im Rahmen von fixen Kombinationen ein, zeitlich alternierend oder simultan. Bei Beachtung der 10-20-Regel kann ein Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch somit vermieden werden. Dabei muss aber beachtet werden, dass nicht die Anzahl der Medikamente oder die Menge der eingesetzten Wirkstoffe – in Milligramm oder Tablettenanzahl – gezählt wird, sondern die Einnahmetage pro Monat. An den zur Verfügung stehenden neun Tagen im Monat sollte eine möglichst effektive Attackentherapie eingesetzt und an den anderen 20 Tagen des Monats auf entsprechende Medikamente verzichtet werden. Eine hohe Attackenfrequenz kann kurzfristige Einnahmepausen erfordern, damit die Attackenfrequenz nicht weiter steigt. Gerade in dieser Konstellation ist eine wirksame Vorbeugung durch Verhaltensmaßnahmen und Medikamente erforderlich.

Wirksamkeit [133]. Die NNT („number needed to treat“) für zwei Stunden Schmerzfremheit liegt bei zwölf. Paracetamol sollte daher nur bei Kontraindikationen, bei Unverträglichkeit von ASS oder anderen Nichtopioid-Analgetika zur Attackenbehandlung der Migräne erwogen werden. Paracetamol 1.000 mg i.v. hat sich in der Attackentherapie der Migräne nicht als wirksam erwiesen und sollte daher nicht eingesetzt werden [119].

Fixe Kombinationen von Arzneimittelwirkstoffen, bestehend aus 250 mg ASS, 200 oder 250 mg Paracetamol und 50 beziehungsweise 65 mg Koffein zeigten sich im Vergleich zu Placebo als wirksam [55, 91, 92, 125]. Das Risiko für Kopfschmerzen durch Medikamentenübergebrauch bei Anwendung von Kombinationsanalgetika ist jedoch erhöht. Nach der Internationalen Kopfschmerzklassifikation können Triptane und Kombinationsanalgetika bereits bei zehn und mehr Einnahmetagen pro Monat einen Medikamentenübergebrauchskopfschmerz bedingen [94]. Dagegen liegt die Grenze für die Einnahme von Monoanalgetika bei 15 Kopfschmerztagen im Monat.

Als Alternative für NSAR kann auch Metamizol (Novaminsulfon) 1.000 mg in Tabletten- oder Tropfenform wirksam eingesetzt werden [183]. Auch Phenazon 1.000 mg hat sich in der Behandlung der akuten Migräneattacke als wirksam erwiesen [90]. Eine weitere Option zur Attackentherapie der Migräne ist Diclofenac-Kalium in Tropfenform [134], was die Resorption beschleunigt.

### Lasmiditan

Lasmiditan ist ein Agonist am 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptor (**Abb. 1**). Die Substanz hat daher im Vergleich zu den Triptanen keine vasokonstriktorisches Eigenschaften. Es ist kein Agonist am 5-HT<sub>1B/D</sub>-Rezeptor [151]. Durch den Wirkmechanismus werden die durale Plasmaprotein-Extravasation und die C-Fos-Induktion im Nucleus caudalis des Nervus trigeminus sowie die neurogene Entzündung gehemmt [187]. Lasmiditan hat sich in umfangreichen Phase-III-Studien in der Behandlung einer akuten Migräneattacke in Dosierungen von 50 mg bis 200 mg als wirksam erwiesen. Das Ansprechen kann über mehrere Migräneanfälle hinweg zuverlässig beobachtet werden. Die

Therapie kann auch dann effektiv sein, wenn Patienten auf Triptane nicht ansprechen, oder wenn Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen bestehen.

In den Phase-III-Studien zu Lasmiditan zur Behandlung der akuten Migräneattacken wurden auch Betroffene mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie einer koronaren Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen und ungenügend eingestellter arterieller Hypertonie eingeschlossen [84, 113]. Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse traten nur sehr selten auf, im Vordergrund stehen Herzklopfen oder erhöhte Herzfrequenz. In Langzeituntersuchungen zeigte sich, dass die am häufigsten auftretenden unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen Schwindel (18,6 %), Schläfrigkeit (8,5 %) und Parästhesien (6,8 %) waren. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden aber nicht beobachtet.

Zwei Stunden nach Gabe von 100 mg Lasmiditan wurde bei 26,9 % der Patienten mit Migräneattacke Schmerzfremheit dokumentiert, mit 200 mg Lasmiditan waren es 32,4 % [128]. Lasmiditan zeigt sich ähnlich wirksam wie die Triptane. Gegenüber Gepante ist die Wirksamkeit höher. Ein Einsatzgebiet von Lasmiditan sind Migräneattacken bei Patienten, die Kontraindikationen für Triptane aufweisen und bei denen Nichtopioid-Analgetika unwirksam sind. Die zentralen Nebenwirkungen schränken den Einsatz ein. Kontraindikationen sind schwere Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft und Stillzeit. Wegen der ausgeprägten zentralen Nebenwirkungen sollten mindestens acht Stunden nach Einnahme des Medikaments keine potenziell gefährlichen Tätigkeiten, die völlige geistige Wachheit erfordern, ausgeübt werden. Dies schließt vor allem das Führen von Kraftfahrzeugen oder die Bedienung von gefährlichen Maschinen ein. Lasmiditan ist für die Akutbehandlung der Kopfschmerzphase im Rahmen einer Migräneattacke bei Erwachsenen mit und ohne Aura zugelassen.

### Gepante

Gepante wirken als Antagonisten am CGRP-Rezeptor [121]. Rimegepant und Ubrogepant sind für die Behandlung akuter Migräneattacken in den USA zu-

gelassen, eine Zulassung besteht in Europa für Rimegepant. In Entwicklung befindet sich Atogepant. In mehreren Phase-III-Studien [38, 41, 121] zeigte sich Rimegepant in einer Dosierung von 75 mg einer Behandlung mit Placebo überlegen: Schmerzfreiheit nach zwei Stunden stellte sich unter Rimegepant bei 19,6% der Behandelten und unter Placebo bei 12% ein. Die Verträglichkeit ist gut, am häufigsten treten Übelkeit, Harnwegsinfekte und Schwindel auf. Im Rahmen der Langzeitbehandlung über zwölf Monate wurde eine leichte Abnahme der Migränetage pro Monat beobachtet: von 10,9 auf 8,9 Tage nach einem Jahr [105].

### Ubrogapant

In einem umfangreichen Studienprogramm erhielten Patienten mit Migräne entweder ein Placebo, 50 mg Ubrogapant oder 100 mg Ubrogapant [62, 123]. Sie hatten die Option, eine zweite Dosis einzunehmen. Schmerzfreiheit nach zwei Stunden erzielten 11,8% in der Placebogruppe, 19,2% in der 50-mg-Gruppe und 21,2% in der 100-mg-Gruppe. Unerwünschte Ereignisse traten bei 12,8% in der Placebogruppe auf, bei 9,4% in der 50-mg-Gruppe und bei 16,3% in der 100-mg-Gruppe. Am häufigsten wurden Übelkeit, Schläfrigkeit und Mundtrockenheit (0,4–4,1%) beobachtet. Die Ergebnisse von Langzeitanalysen deuten darauf hin, dass das Ansprechen oder Nichtansprechen auf Triptane in der Vergangenheit keinen wesentlichen Einfluss auf das Ansprechen gegenüber Ubrogapant hat. Damit kann Ubrogapant eine Option für Patienten sein, die nicht auf Triptane ansprechen [19]. Es ist noch unklar, ob Gepante einen Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch bedingen können [135].

### Behandlung von Übelkeit und Erbrechen

Zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen der Migräneattacken können Metoclopramid oder Domperidon eingesetzt werden (**Abb. 1**) [154]. Durch die dopaminerge Wirkung kann Metoclopramid auch per se eine Wirkung in der Kopfschmerzattacke entfalten. Antiemetika sollten nur dann

eingesetzt werden, wenn bei dem Patienten ausgeprägte Übelkeit oder Erbrechen bestehen. Metoclopramid i.v. hat sich als wirksam zur Behandlung der akuten Migräneattacke in der Notfallsituation bewährt [35, 154]. Die Kombination mit einem Triptan beziehungsweise einem Schmerzmittel ist möglich. Eine zusätzliche Rehydrierung in der Notfallsituation führt nicht zu einer Verbesserung der Behandlung im Rahmen der akuten Migräneattacke, wenn Metoclopramid gegeben wurde [9]. Sollte im Rahmen der Notfallsituation aufgrund starken Erbrechens jedoch eine Dehydrierung vorliegen, ist eine Flüssigkeitssubstitution sinnvoll. Dimenhydrinat hat einen leicht sedierenden Effekt und kann bei schweren Migräneanfällen sowie auch bei Migräneattacken im Rahmen einer Medikamentenpause zur Behandlung von Übelkeit in Verbindung mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen eingesetzt werden [101, 174].

### Notfallsituation, Status migraenosus

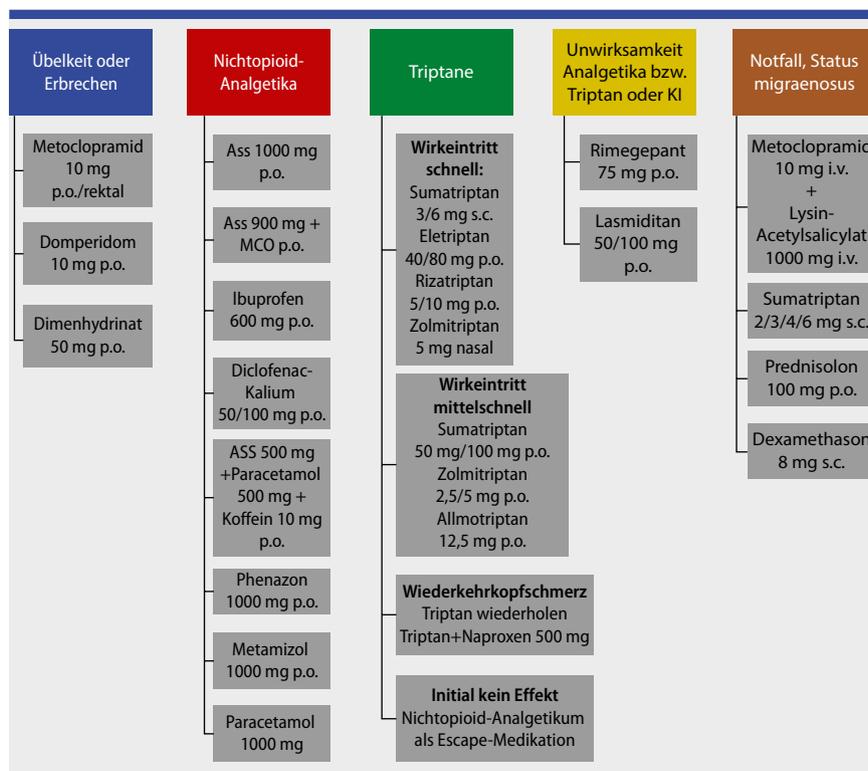
Bei Migräneattacken, die auf eine orale oder subkutane Gabe nicht ansprechen,

ist die Behandlungsform der ersten Wahl die intravenöse Applikation von 1.000 mg ASS mit oder ohne 10 mg Metoclopramid [54]. Als Alternative kann Metamizol eingesetzt werden (1.000 mg i.v.) [15, 16]. Aufgrund anaphylaktischer Reaktionen mit Blutdruckabfall und allergischen Symptomen müssen dabei entsprechende Sicherheitsmaßnahmen beachtet werden.

1.000 mg intravenöses Paracetamol zeigten sich in randomisierten Studien als nicht wirksam [119]. Opioide erzielen in der Attackentherapie der Migräne keine ausreichende Wirksamkeit und haben dadurch zahlreiche Nebenwirkungen zur Folge, weshalb sie nicht eingesetzt werden sollten. Als weitere Option zur Behandlung in der Notfallsituation und bei Status migraenosus können 100 mg Prednison oder 8 mg Dexamethason eingesetzt werden [192].

### Attackenbehandlung bei Kindern und Jugendlichen

In der Attackentherapie bei Kindern können Reizabschirmung, Rückzug, Schlaf und Kühlen des Kopfes eine



**Abb. 1:** Übersicht zur Akuttherapie der Migräneattacke

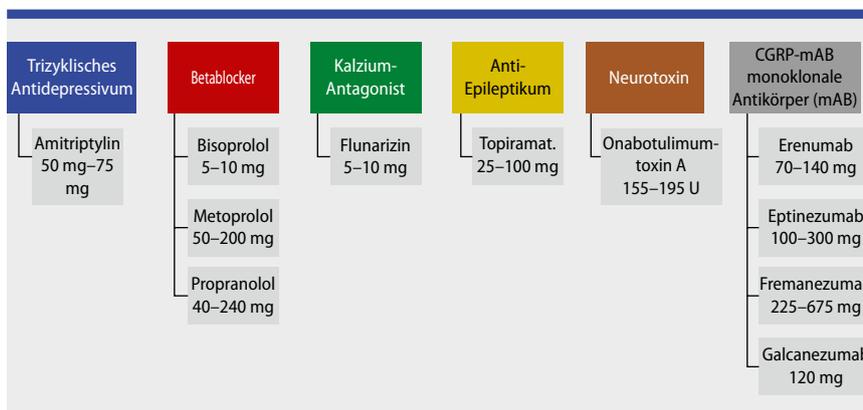


Abb. 2: Überblick über die Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe in der Migräneprophylaxe

Schmerzlinderung fördern. Medikamentös kann Ibuprofen in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht und ab dem zwölften Lebensjahr 500 mg ASS eingesetzt werden. Paracetamol in einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht kann bei mangelnder Wirksamkeit der oben genannten Analgetika erwogen werden. Hierbei ist die Beachtung einer kumulativen Dosierung wichtig. Bei Übelkeit und Erbrechen kann Domperidon wegen des geringeren Risikos im Vergleich zu Metoclopramid für unerwünschte extrapyramidale Nebenwirkungen bei Kindern ab zwölf Jahren eingesetzt werden. 10 mg Sumatriptan und 5 mg Zolmitriptan als Nasenspray sind zur Behandlung der Migräne bei Jugendlichen ab dem zwölften Lebensjahr in Deutschland zugelassen. Die umfangreiche klinische Erfahrung zeigt, dass bei unzureichendem Ansprechen nach entsprechender Aufklärung Sumatriptan (10 bis 20 mg als Nasenspray), Zolmitriptan (2,5- bis 5-mg-Tabletten), Rizatriptan (5- bis 10-mg-Tabletten) und Almotriptan (12,5 mg in Tablettenform) eingesetzt werden [20, 68].

Zur Behandlung von Jugendlichen ab dem zwölften Lebensjahr zugelassen sind in Deutschland ausschließlich Sumatriptan (10 mg nasal) und Zolmitriptan (5 mg nasal). In Ausnahmefällen ist bei besonders schweren Migräneattacken bei Kindern und Jugendlichen auch der Einsatz von Sumatriptan subkutan nach entsprechender Aufklärung möglich. Das Medikament kann in Dosierungen von 2 und 4 mg als Apothekenrezepturmittel sowie in Dosierun-

gen von 3 und 6 mg als Fertigarzneimittel bezogen werden.

#### Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft sollte nach Möglichkeit eine medikamentöse Behandlung vermieden werden. Hilfreich sind Reizabschirmung, Rückzug, Ruhe und Entspannung. Äußerlich können Kälteanwendungen im Kopfbereich eingesetzt werden. Metoclopramid kann zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen über die gesamte Schwangerschaft eingesetzt werden. Bei strenger Indikationsstellung kann bei Unwirksamkeit von Metoclopramid auch Ondansetron während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons eingesetzt werden [67]. Falls dringend erforderlich, können im ersten und zweiten Trimenon ASS, Ibuprofen oder Metamizol zur Behandlung der akuten Migräneattacke eingesetzt werden [159]. Während des dritten Trimenons sollten diese Medikamente nicht verwendet werden. Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen pränataler Exposition gegenüber Paracetamol und einem erhöhten Risiko für Atopie, neurologische Entwicklungsstörungen und Reproduktionsstörungen hin [13, 144, 176, 197]. Zudem ist Paracetamol nicht für starke Schmerzen zugelassen. Mit der Off-Label-Behandlung ist bei schweren Migräneattacken in der Schwangerschaft keine Wirksamkeit zu erwarten. Paracetamol sollte daher nur dann eingesetzt werden, wenn keine anderen Optionen in der Schwangerschaft zur Verfügung stehen und eine dringende Behandlungsnotwendigkeit besteht.

Eine Behandlung mit Paracetamol sollte so kurz wie möglich und insbesondere nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln erfolgen. Eine Selbstmedikation mit Paracetamol in der Schwangerschaft sollte nicht durchgeführt werden. Im ersten und zweiten Trimenon kann in Ausnahmefällen auch eine Behandlung mit Einzeldosen von Metamizol erfolgen, wenn keine anderen Therapieoptionen zur Verfügung stehen [11]. Metamizol ist im dritten Schwangerschaftstrimenon aufgrund von möglichen fetotoxischen Effekten kontraindiziert. Nach bisherigen Erfahrungen liegen keine Erkenntnisse darüber vor, ob Triptane zu Fehlbildungen oder anderen Komplikationen in der Schwangerschaft führen [3, 130].

Die umfangreichsten Erfahrungen gibt es bislang für Sumatriptan [40, 126, 130, 137]. Dieses kann daher als Mittel der Wahl bei schweren Migräneattacken in der Schwangerschaft genutzt werden. Bei dringlicher Behandlungsnotwendigkeit und bei Unwirksamkeit von Sumatriptan können auch die anderen Triptane eingesetzt werden [193].

In der Stillzeit sollten Antiemetika wie Metoclopramid, Dimenhydrinat und Ondansetron nicht eingesetzt werden, da sie in die Muttermilch übergehen und Nebenwirkungen beim Säugling bedingen können. Bei kurzfristiger Anwendung von ASS oder Ibuprofen ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich. Die Konzentration von Triptanen in der Muttermilch ist sehr gering (Sumatriptan 0,5 %, Eletriptan 0,002 %) [2]. Deshalb ist die kurzfristige Anwendung von Triptanen während des Stillens möglich, ein Abpumpen der Muttermilch ist nicht erforderlich. Für die sonstigen Triptane gibt es keine ausreichenden Informationen. Vor der Einnahme sollte daher die Milch abgepumpt werden. Innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme sollte nicht gestillt werden.

#### Medikamentöse Migräneprophylaxe

Ziel der medikamentösen Migräneprophylaxe ist eine Reduktion der Migränetage pro Monat. Auch die Reduktion der Schwere, der Dauer, der Begleitsymptome und der funktionellen Auswirkungen der Migräne sind zentrale Ziele. Die

Migräneprophylaxe ist essenziell, um einem Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch vorzubeugen. Es ist keine Alternative, mehr und mehr Akutmedikamente zur Attackentherapie der Migräne einzusetzen. Die Folge wäre eine weitere Zunahme der Frequenz und der Schwere der Symptome der Kopfschmerzen mit Übergang in einen Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch. Als wirksam gilt die Migräneprophylaxe dann, wenn eine Reduktion der Migränetage pro Monat um 50 % oder mehr durch die Behandlung resultiert.

Um die Häufigkeit der Migränetage pro Monat sowie die Einnahme von Akutmedikamenten und die Auswirkungen der Migräne im Verlauf prospektiv zu analysieren, ist eine kontinuierliche Dokumentation zur Verlaufs- und Erfolgskontrolle unentbehrlich. Bisher wurden dafür Schmerzkalender eingesetzt. Die digitale Therapiebegleitung mit digitalen Anwendungen ermöglicht eine prospektive fortwährende Verlaufsdokumentation mit kontinuierlicher Datenanalyse und aggregierter Auswertung. So kann in der ärztlichen Sprechstunde direkt in der Kommunikation mit den Betroffenen der Verlauf analysiert und die Therapie angepasst werden. Ein Beispiel dafür ist die Migräne-App. Sie ist kostenlos in den App-Stores verfügbar. Entwickelt wurde sie für die Interaktion in der ärztlichen Sprechstunde. Zudem stellt sie aktive Informations- und Therapieoptionen zur Verfügung [87, 88, 89].

Die Notwendigkeit für eine medikamentöse Migräneprophylaxe kann durch folgende Kriterien bestimmt werden [49]:

- sechs und mehr Migränetage pro Monat, die zu deutlichen funktionellen Einschränkungen oder zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen (die Dauer der Migräneattacken variiert stark und ist daher als Parameter zur Indikationsstellung ungeeignet),
- Migräneattacken, die in der Regel länger als drei Tage persistieren,
- ausgeprägte Nebenwirkungen durch die Akuttherapie oder Kontraindikationen, die einen adäquaten Einsatz nicht ermöglichen,
- Notwendigkeit für Akutmedikation an sieben bis neun Tagen pro Monat

mit Übergang in einen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch,

- komplexe Migräneauren, wie zum Beispiel Migräne mit Hirnstammaura, hemiplegische Migräne, prolongierten Auren, migränegetriggerte epileptische Anfälle oder sonstige komplexe neurologische Ausfälle im Rahmen einer Migräne,
- Zustand nach migränösem Infarkt.

### Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe

Es liegen heute sechs für die Migräneprophylaxe zugelassene Wirkstoffgruppen vor, deren Wirksamkeit in umfangreichen Studien belegt wurde. Einen Überblick über die verschiedenen Wirkstoffe und Substanzgruppen in der Vorbeugung der Migräne gibt **Abb. 2**.

#### Amitriptylin

Amitriptylin hat sich in mehreren kontrollierten Studien in der Vorbeugung der Migräne als wirksam erwiesen [10, 24, 36, 37, 58, 93, 95, 97, 106, 107, 109, 115, 147, 198]. Der Wirkstoff ist für die Vorbeugung der Migräne in Deutschland zugelassen. Amitriptylin zählt zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten in der Migräneprophylaxe [103]. Die Substanz zeigt sich signifikant gegenüber Placebo überlegen bezüglich der Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit [36]. Amitriptylin und Topiramamat unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe [58]. Es wurde kein Unterschied zwischen Valproinsäure und Amitriptylin nach einem Zeitraum von sechs Monaten gefunden [106]. In einer Studie zur repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) erzielte die Kombinationstherapie mit Amitriptylin signifikant bessere Ergebnisse als die alleinige Behandlung mit rTMS [107]. Die Kombination von Amitriptylin mit Topiramamat zeigte signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zur Monotherapie mit Amitriptylin oder Topiramamat bei Patienten mit Migräne, bei denen komorbid eine Depression bestand [109]. In einer Beobachtungsstudie über sechs Monate wurde kein Unterschied zwischen einer Dosierung von 50 mg und 25 mg Amitriptylin in der Vorbeugung der Migräne dokumentiert [115]. Die kombinierte Therapie mit Amitriptylin

und Citalopram kann bei Patienten mit kombiniertem Auftreten von Migräne, Kopfschmerz vom Spannungstyp sowie Depression Vorteile gegenüber einer Monotherapie haben [147]. Bei komorbider Depression oder Angsterkrankung sind 75–150 mg Amitriptylin Mittel der Wahl. Amitriptylin kann auch zur Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft bei schweren Verläufen eingesetzt werden.

Depression und Angsterkrankungen sind bei Migräne mit deutlich erhöhtem Risiko vorhanden. Sie erhöhen auch das Risiko für eine Chronifizierung und für die Entwicklung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch. Gleiches gilt für posttraumatische Belastungsstörungen. Bei entsprechender Komorbidität ist Amitriptylin in Dosierungen von 75–175 mg pro Tag geeignet. Besteht eine Depression, sind Topiramamat, Flunarizin und Betablocker aufgrund der möglichen Verstärkung depressiver Symptome oder der Initiierung einer depressiven Symptomatik relativ kontraindiziert. Auch für Venlafaxin ist eine migräneprophylaktische Wirkung dokumentiert [24, 142]. Bei höheren Dosierungen können kardiale Arrhythmien und schwere Hypotonie auftreten. Besteht eine Herzkrankheit, sind solche Nebenwirkungen auch unter normaler Dosierung möglich. Bei Patienten mit signifikanter Bradykardie, nicht kompensierter Herzinsuffizienz oder gleichzeitiger Einnahme von QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten. Elektrolytstörungen können das Risiko für Arrhythmien erhöhen.

Häufige Nebenwirkungen, insbesondere in der Anfangszeit, sind Schläfrigkeit, Schwindel, Benommenheit, Akkommodationsstörungen und Reizbarkeit. Ebenfalls können Tachykardien, Hypotonie, Nasenkongestion, Mundtrockenheit, Hyperhidrosis und Gewichtszunahme auftreten. Die Patienten sind zu Behandlungsbeginn auf solche möglichen unerwünschten Nebenwirkungen hinzuweisen. Eine Verlaufs- und Erfolgskontrolle ist erforderlich.

#### Betablocker

Für Propranolol und Metoprolol liegen umfangreiche Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Migräneprophylaxe vor.

beugung vor, die Wirksamkeit wurde auch in mehreren Metaanalysen bestätigt [99, 104, 167]. In einer Dosierung von 160 mg zeigt Propranolol eine mittlere Reduktion von Migräneparametern von 44 %. Die Effektivitätsraten nehmen mit der Dosis zu. Untersucht wurden Dosierungen von Propranolol zwischen 60 und 320 mg. Metoprolol zeigt sich in einer Dosierung von 200 mg gegenüber Placebo überlegen. Die Wirkung von Metoprolol und Propranolol ist vergleichbar. Bisoprolol zeigte sich in der Migräneprevention signifikant wirksamer als Placebo und ähnlich wirksam wie Metoprolol [184, 194, 195].

#### Flunarizin

Der Kalziumkanalblocker Flunarizin zeigte sich in mehreren Studien als signifikant wirksam in der Vorbeugung der Migräne [8, 21, 29, 48, 50, 52, 78, 104, 127, 129, 171, 172]. Die Wirkung ist mit der Effektivität von Metoprolol vergleichbar, Nebenwirkungen wie Depression und Gewichtszunahme treten jedoch häufiger auf. Die übliche Dosis von Flunarizin beträgt 10 mg am Abend. Die Eliminationshalbwertszeit von Flunarizin liegt bei etwa 18 Tagen. Daher kann auch bei einer Dosierung jeden zweiten Tag ein stabiler Plasmaspiegel erreicht werden. Die Einnahme kann auf 5 mg oder 10 mg an jedem zweiten Tag reduziert werden. Bei Kindern erfolgt eine Off-Label-Dosierung von 5 mg täglich oder an jedem zweiten Tag. Flunarizin hat auch einen Effekt auf die Begleitsymptome der Migräne. Die Wirksamkeit von Flunarizin ist mit der von Propranolol vergleichbar. Bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung oder familiären Parkinson-Syndromen sollte Flunarizin nicht zur Migräneprevention verwendet werden. Sollten im Laufe der Behandlung extrapyramidalmotorische Symptome auftreten, sollte das Medikament abgesetzt werden. Patienten mit vorbestehender Depression sollten nicht mit Flunarizin behandelt werden. Nach einer Behandlung über sechs Monate sollte ein Auslassversuch zur Verlaufs- und Erfolgskontrolle durchgeführt werden. Sollten die Migräneattacken wieder häufiger werden, kann die Behandlung erneut aufgenommen werden.

#### Topiramat

In mehreren kontrollierten Studien zeigte sich Topiramat in der Vorbeugung der Migräneprophylaxe als wirksam [22, 56, 166]. Topiramat sollte im Hinblick auf die komplexen Nebenwirkungen eingesetzt werden, wenn andere vorbeugende Medikamente nicht effektiv oder nicht verträglich sind. Es muss eine einschleichende Dosierung erfolgen. Initial erfolgt die Behandlung mit einmal täglich 25 mg. Die Dosis wird um jeweils 25 mg mit zweimal täglicher Gabe oder einmal täglicher Gabe pro Woche gesteigert. Zieldosis ist in der Regel 25–100 mg, in Ausnahmefällen auch bis zu zweimal 100 mg pro Tag. Patienten sollten auf kognitive und affektive Nebenwirkungen wie kognitive Störungen sowie Stimmungsveränderungen hingewiesen werden.

#### Valproat

Valproinsäure zeigte sich in Studien einer Behandlung in der Migräneprophylaxe gegenüber Placebo hinsichtlich der 50 %-Ansprechrate signifikant überlegen [75, 111]. Eine Zulassung für die Migräneprophylaxe besteht jedoch nicht. Nach dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 18.08.2022 kann Valproinsäure im Rahmen einer Off-Label-Indikation bei Erwachsenen ab 18 Jahren eingesetzt werden, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Ausgenommen sind Patientinnen im gebärfähigen Alter, Schwangere und stillende Frauen. Die Einleitung sowie die Verlaufskontrolle der Behandlung darf nur durch Fachärztinnen und Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen. Es hat jedoch kein pharmazeutischer Unternehmer eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG abgegeben. Damit liegen die Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit vom zugelassenen Arzneimittel im Off-Label-Gebrauch nicht vor.

#### Onabotulinumtoxin Typ A

Onabotulinumtoxin hat sich in den PREEMPT-Studien für die vorbeugende Behandlung der chronischen Migräne

als wirksam erwiesen [32, 74, 96, 162]. In der Verumgruppe reduzierte sich die Anzahl der Kopfschmerztag pro Monat von 19,9 um 8,4 Tage, in der Placebo-Gruppe von 19,8 um 6,6 Tage. Patienten mit sekundären Kopfschmerzen, insbesondere mit Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch, durften in die Studie nicht eingeschlossen werden. Dementsprechend führt die Fachinformation aus, dass die Sicherheit und die Wirksamkeit von Botox bei Patienten mit arzneimittelinduzierten Kopfschmerzen (sekundäre Kopfschmerzen) nicht untersucht wurde. Dabei unterschieden werden müssen Patienten mit Kopfschmerzen, die auf einen Medikamentenübergebrauch zurückzuführen sind, und Patienten mit hochfrequenter Medikamenteneinnahme bei chronischer Migräne. Um einen Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch auszuschließen, sollte daher vor der Einleitung der Therapie eine sachgerechte Medikamentenpause durchgeführt werden.

#### Monoklonale CGRP-Antikörper

Die Ansprechraten und die Verträglichkeit der bisher verfügbaren Migräneprophylaktika sind limitierende Faktoren für deren effektiven Einsatz. Zudem liegen bei zahlreichen Patienten Kontraindikationen vor. Dies bedingt eine reduzierte Adhärenz und Persistenz [14]. In jüngster Zeit sind die Optionen in der Migräneprophylaxe durch monoklonale Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor bzw. den CGRP-Liganden für die Versorgung verfügbar geworden. Die Stimulation des Trigeminusganglions bedingt eine Freisetzung von Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und Substanz P [66]. CGRP wird in die kraniale Blutzirkulation freigesetzt und kann durch Triptane blockiert werden. CGRP aktiviert in der Dura, im Trigeminusganglion, im zervikalen Trigeminuskernkomplex, im Thalamus und im periaquäduktalen Grau nozizeptive Mechanismen [66]. Bei schweren prolongierten Migräneattacken kann die Freisetzung von CGRP in der kranialen Zirkulation beobachtet werden. Sowohl die klinische Symptomatik als auch die Freisetzung von CGRP lässt sich durch Triptane blockieren [112]. CGRP-Infusionen können bei Migräne-

**Tab. 2: CGRP monoklonale Antikörper zur Prophylaxe der Migräne.**

	<b>Erenumab</b>	<b>Fremanezumab</b>	<b>Galcanezumab</b>	<b>Eptinezumab</b>
<b>Art der Anwendung</b>	Injektion s.c.	Injektion s.c.	Injektion s.c.	Infusion i.v.
<b>Anwendung</b>	alle 4 Wochen	monatlich, vierteljährlich	monatlich	vierteljährlich
<b>Dosis</b>	70 mg 140 mg	225 mg 675 mg (dreimonatlich)	Ladedosis 240 mg, dann 120 mg	100 mg 300 mg
<b>IgG-Subtyp</b>	IgG <sub>2</sub>	IgG <sub>2</sub>	IgG <sub>4</sub>	IgG <sub>1</sub>
<b>Humansequenzen</b>	human (100 % human)	vollständig humanisiert (> 95 % human)	humanisiert (> 90 % human)	humanisiert (> 90 % human)
<b>Zielstruktur</b>	CGRP-Rezeptor	α-, β- CGRP-Ligand	α-, β- CGRP-Ligand	α-, β- CGRP-Ligand
<b>t<sub>1/2</sub></b>	28 Tage	30 Tage	27 Tage	27 Tage
<b>t<sub>max</sub></b>	5 Tage	5 Tage	5 Tage	1–3 Stunden
<b>Anwendung</b>	s.c.-Autoinjektor	s.c.-Autoinjektor s.c. Fertigspritze	s.c.-Autoinjektor	i.v.
<b>Studien</b>	Episodische Migräne Chronische Migräne	Episodische Migräne Chronische Migräne Episodischer Clusterkopfschmerz Chronischer Clusterkopfschmerz	Episodische Migräne Chronische Migräne Episodischer Clusterkopfschmerz	Episodische Migräne Chronische Migräne

patienten eine Attacke provozieren [4]. Dies ist nicht der Fall bei gesunden Kontrollpersonen.

Nach der neurovaskulären Hypothese zur Pathogenese der Migräne wird die Attacke durch kortikale und subkortikale Veränderungen im Gehirn ausgelöst. Diese bedingen eine Aktivierung des trigeminovaskulären Systems [25, 132]. In der Folge werden Schmerzsignale zum Thalamus weitergeleitet. Durch diese Aktivierung wird CGRP an trigeminalem Nervenendigungen freigesetzt. Dies führt zu einer Vasodilatation der intrakraniellen Arterien mit vaskulärer Algodynie und Hyperpathie sowie erhöhter neuronaler Erregbarkeit. In der Konsequenz entsteht eine neurogene Entzündung mit Vasodilatation, Plasmaextravasation und nozizeptiver Stimulierung der Gefäßwände. Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor in der Migränebehandlung hemmen die durch CGRP induzierte Schmerztransmission. Sie verringern die periphere und die zentrale Sensibilisierung, indem sie die Wirkung des übermäßig freigesetzten CGRP hemmen oder CGRP am CGRP-Rezeptor blockieren [138].

Zugelassen sind Eptinezumab, Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab. Eine Übersicht über die verschiedenen Wirkstoffe gibt **Tab. 2**. Diese wurden in umfangreichen Studienprogrammen bei episodischer und chronischer Migräne untersucht. Aufgrund ihres hohen Molekulargewichtes von etwa 150 kDa können sie die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Sie werden daher als „große Moleküle“ bezeichnet. Im Gegensatz dazu werden die bisher zugelassenen vorbeugenden Medikamente, einschließlich der Gepante, als „kleine Moleküle“ benannt.

#### **Pharmakokinetik und Applikation von CGRP-Antikörpern**

Es können verschiedene Herstellungsprozesse unterschieden werden. Die rekombinante Herstellung von humanisierten Antikörpern wird mit der Namensendung „-umab“ charakterisiert. Humanisierte Antikörper mit noch erhaltenen murinen Anteilen werden mit der Endung „-zumab“ beschrieben. Durch die humanisierte beziehungsweise vollhumane Herstellung der monoklonalen Antikörper ist die Wahrscheinlichkeit für die Bildung von Autoanti-

körpern gering und das Nebenwirkungsprofil ist günstig. Da sie die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können, treten auch keine zentralnervösen Nebenwirkungen auf. Der Metabolismus erfolgt über den Abbau zu Aminosäuren. Eine Interaktion mit anderen Arzneimitteln erfolgt nicht. Renale und hepatische Eliminationswege bestehen nicht. Die monoklonalen Antikörper haben eine lange Halbwertszeit. Dies führt zu Applikationsintervallen von vier Wochen bis zu drei Monaten. Monoklonale Antikörper gegen CGRP werden subkutan oder intravenös verabreicht. Die Größe der Peptide, die geringe Durchlässigkeit der Zellmembranen und die Instabilität im Magen-Darm-Trakt erlauben keine orale Verabreichung. Durch die lange Halbwertszeit im Blut und die dadurch bedingte lange Wirkdauer sind lange Verabreichungsintervalle mit monatlicher oder vierteljährlicher Dosierung möglich. Ein Vorteil ist, dass die Wirkstoffe keine Dosisstufung erfordern. Die klinischen Studien zu den verschiedenen monoklonalen Antikörpern sind in **Tab. 2** aufgelistet sowie in den im Supplement enthaltenen **Tab. 3**, **Tab. 4**, **Tab. 5** und **Tab. 6**.

### Besonderheiten für die Verordnung von Erenumab

Eine Änderung für die Anwendung von Erenumab hat sich durch die Vergleichsstudie mit Topiramaten ergeben [149]. Wie bei den anderen monoklonalen Antikörpern wurde initial auch für Erenumab nur ein Zusatznutzen für die Patienten festgestellt, bei denen die bisherigen zugelassenen Arzneimittel als „Best Supportive Care“ nicht wirksam, verträglich oder kontraindiziert waren. Die neue Bewertung stützt sich auf die Ergebnisse der Hermes-Studie [149], in der die Migräneprophylaxe mit Erenumab mit der von Topiramaten bei Patienten mit episodischer und chronischer Migräne verglichen wurde. Primärer Endpunkt waren Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen. Als sekundärer Endpunkt diente der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der monatlichen Migränetage um mindestens 50 %. Für beide Zielpunkte zeigten sich vorteilhafte Ergebnisse für Erenumab im Vergleich zu Topiramaten. Während 10,6 % der mit Erenumab behandelten Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen, waren dies 38,9 % der Patienten, die mit Topiramaten behandelt wurden. Eine mindestens 50%ige Besserungsrate der mittleren Migränetage pro Monat zeigte sich bei 55,4 % der mit Erenumab behandelten Patienten, in der Topiramaten-Gruppe zeigte sich ein entsprechendes Behandlungsergebnis nur bei 31,2 %. Auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich signifikante Vorteile der Behandlung mit Erenumab im Vergleich zu Placebo.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein neues Nutzenbewertungsverfahren inklusive Preisverhandlungen für Erenumab initiiert. Dabei hat der G-BA für Migränepatienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen, einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erenumab gegenüber Topiramaten festgestellt. Die anschließenden Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenver-

band zur Erstattung von Erenumab hat zu neuen Kriterien für die Anerkennung der Verordnung als Praxisbesonderheit geführt. Danach sind die Verordnungen von Aimovig® (Wirkstoff: Erenumab) ab dem 01.04.2022 nach § 130b Abs. 2 SGB V von der Prüfungsstelle in der aufgeführten Patientengruppe mit einem Zusatznutzen laut G-BA-Beschluss vom 02.05.2019 sowie vom 21.10.2021 ab dem ersten Behandlungsfall als Praxisbesonderheiten anzuerkennen, wenn eine der folgenden Bedingungen besteht (**Abb. 4**):

- Erwachsene mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, bei denen die Therapie mit mindestens *einer* Migräneprophylaxe (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramaten, Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A) erfolglos war oder diese nicht vertragen wurde.
- Erwachsene mit mindestens vier Migränetagen pro Monat, die für *keinen* der genannten Wirkstoffe zur Migräneprophylaxe geeignet sind. Die Nichteignung ist zu dokumentieren.

Alle anderen Verordnungen sind ausdrücklich nicht von der Praxisbesonderheit umfasst. Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Erenumab sollen durch in diesem Bereich erfahrene Ärzte erfolgen. Das Ansprechen des Patienten ist vom Arzt zu dokumentieren. Weitere Einzelheiten über entsprechende Dokumentationsmöglichkeiten in der Praxis sind im Abschnitt „Wirksamkeitsparameter im Versorgungsgeschehen“ beschrieben. Bei Patienten, die nach drei Monaten Behandlung noch kein Ansprechen gezeigt haben, ist die Folgeverordnung nicht mehr von der Praxisbesonderheit umfasst. Die Ärzte sind durch die Regelungen zu Praxisbesonderheit nicht von den einzuhaltenden Vorgaben aus § 12 SGB V und § 9 der Arzneimittelrichtlinie entbunden.

### Erenumab

Erenumab ist ein humaner monoklonales Immunglobulin G2 (IgG2)-Antikörper. Er wird aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. Die Wirkung beruht auf einer potenten und kompetitiven Hemmung der Bindung von CGRP an seinen Rezeptor. Erenumab wird mit einem Autoinjektor durch den Patienten subkutan verabreicht. Die empfohlene Dosierung beträgt 70 oder 140 mg subkutan in den Bauch, den Oberschenkel oder den Oberarm. Unerwünschte Wirkungen schließen Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Erythem und Pruritus, Obstipation, Krämpfe und Muskelspasmen ein. Kontraindikation ist eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel oder den enthaltenen Hilfsstoffen.

Einen Überblick über die klinischen Studien der Phasen 2, 3 und 4 gibt **Tab. 3** (Supplement). Erenumab hat sich in der

doppelblinden Phase der kontrollierten, randomisierten Studien im Vergleich zu Placebo als effektiv erwiesen. Die Wirksamkeit wird auch in offenen Langzeitstudien dokumentiert und ist für episodische als auch für chronische Migräne belegt. Das gilt auch für Patienten, die auf Vortherapien nicht angesprochen haben. Für Erenumab liegt zudem eine standardisierte, kontrollierte Phase-4-Vergleichsstudie zur Verträglichkeit und Wirksamkeit gegenüber Topiramaten zur Prophylaxe der Migräne vor. Hauptzielparameter war die Abbruchrate der Behandlung. Signifikant weniger Patienten brachen die Behandlung mit Erenumab im Vergleich zu Topiramaten ab (10,6 % versus 38,9 %;  $p < 0,001$ ). Unerwünschte Ereignisse traten bei der Behandlung mit Topiramaten signifikant häufiger auf als bei der Behandlung mit Erenumab (81,2 % versus 55,4 %).

In einer Metaanalyse der durchgeführten Phase-2- und Phase-III-Studien

zeigte sich mit 70 mg Erenumab pro Monat im Mittel eine Reduktion um 1,3 Migränetage nach zwölf Wochen und um 1,6 Tage nach 24 Wochen im Vergleich zu Placebo [117]. Bei Behandlung mit 140 mg Erenumab fand sich nach zwölf Wochen im Mittel eine Verringerung um 1,9 Migränetage pro Monat und nach 24 Wochen um 2,1 Tage. Die Analyse der gepoolten Daten ergab, dass bei 51,7 % der Patienten, die mit Erenumab behandelt wurden, Nebenwirkungen auftraten. 1,8 % dieser Nebenwirkungen wurden als schwerwiegend eingestuft [117]. Am häufigsten waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Müdigkeit und Obstipation. Nach der Markteinführung wurde zudem eine Verschlechterung der vorbestehenden arteriellen Hypertonie beobachtet. Bei Patienten mit Obstipation oder arterieller Hypertonie ist deshalb eine entsprechende Verlaufskontrolle wichtig.

Prospektive Studien zur Erfassung von Real-World-Daten zeigten, dass zwischen 35 und 55 % der Patienten pro Monat eine Verringerung der mittleren Zahl der Migränetage um mindestens 50 % erreichen. Im Durchschnitt sank die mittlere Zahl der Migränetage monatlich um 5,6–8,4 Tage [69, 114, 153]. Obstipation war eine der am häufigsten dokumentierten unerwünschten Wirkungen mit Häufigkeiten von bis zu 43 % [108].

### Galcanezumab

Galcanezumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der ebenfalls in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. Er bindet mit hoher Affinität an menschliches CGRP und verhindert dadurch die Rezeptoraktivierung [77]. Galcanezumab wird mit einem Autoinjektor subkutan verabreicht. Empfohlen wird eine Ladedosis von 240 mg in Form von zwei Injektionen von je 120 mg, gefolgt von monatlichen Dosen von 120 mg. Die subkutane Injektion wird in den Bauch, den Oberschenkel, die Rückseite des Oberarms oder das Gesäß appliziert. Unerwünschte Wirkungen schließen Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Schmerzen, Erythem und Juckreiz ein. Kontraindikation ist eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel oder den Hilfsstoffen.

Galcanezumab wurde in den USA auch für die Indikation episodische Clusterkopfschmerzen zugelassen [31]. Eine entsprechende Zulassung besteht in Europa nicht. Eine Übersicht über die klinischen Studien gibt **Tab. 4** (Supplement). Die Wirksamkeit von Galcanezumab konnte in mehreren klinischen Studien im Vergleich zu Placebo in der Behandlung der episodischen und chronischen Migräne dokumentiert werden. Auch hier zeigte sich, dass der Wirkstoff bei Patienten wirksam sein kann, bei denen zwei oder mehr Vortherapien nicht wirksam waren. Dies gilt auch für Patienten mit chronischer Migräne. In einer prospektiven, offenen Phase-III-Studie mit 120 und 240 mg Galcanezumab über einen Zeitraum von zwölf Monaten zeigte sich eine Reduktion der mittleren Migränetage pro Monat um 5,6 und 6,5

Tage [28]. Unerwünschte Ereignisse fanden sich mit gleicher Häufigkeit bei Placebo mit Ausnahme von Infektionen der oberen Atemwege (14,9 % bei 240 mg, 7 % bei 120 mg). Nasopharyngitis war in offenen Langzeitstudien mit 45,7 % das häufigste unerwünschte Ereignis, gefolgt von Erythemen an der Injektionsstelle mit 19,0 % und Juckreiz 16,7 % [98].

### Fremanezumab

Fremanezumab ist ein vollständig humanisierter Antikörper gegen IgG2. Auch hier erfolgt die Herstellung durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. Fremanezumab bindet selektiv sowohl an die  $\alpha$ - als auch an die  $\beta$ -Isoform von CGRP und verhindert dadurch die CGRP-induzierte Rezeptoraktivierung [143]. Fremanezumab wird mit einem Autoinjektor oder mit einer Fertigspritze als subkutane Injektion verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 225 mg monatlich oder 675 mg alle drei Monate, appliziert als drei in einer Sitzung aufeinanderfolgende Injektionen von jeweils 225 mg. Die subkutane Injektion wird in den Bauch, den Oberschenkel, die Rückseite des Oberarms oder das Gesäß gegeben. Unerwünschte Wirkungen schließen Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Erythem und Juckreiz ein. Kontraindikation ist eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel oder den Hilfsstoffen.

Die Ergebnisse der klinischen Studien sind in **Tab. 5** (Supplement) aufgelistet. Subgruppenanalysen ergaben, dass Patienten, die gleichzeitig neben der Migräne einen Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch hatten, ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion der monatlichen Medikamententage im Vergleich zu Placebo erreichen [164]. Weitere Subgruppenanalysen belegten, dass sich bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Depression die Werte in Behinderungsskalen signifikant verbessern [120]. Langzeitstudien über 52 Wochen zeigten, dass die mittlere Zahl der Kopfschmerzstage bei episodischer Migräne pro Monat um 5,1 Tage sank und bei chronischer Migräne um 8,0 Tage. Fremanezumab ist der einzige monoklonale Antikörper, bei dem auch eine subkutane Anwendung im Ab-

stand von drei Monaten erfolgen kann. Bei entsprechender vierteljährlicher Verabreichung sinkt die mittlere Zahl der Migränetage pro Monat bei Patienten mit episodischer Migräne um 5,2 und bei chronischer Migräne um 7,2 Tage. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse sind Reaktionen an der Injektionsstelle in Form von Verhärtungen (33 %), Schmerzen (31 %) und Erythem (26 %) [83]. Real-World-Daten von Fremanezumab zeigen über eine Zeitspanne von sechs Monaten eine Reduktion der mittleren Migränetage pro Monat bei episodischer Migräne um 7,7 Tage und bei chronischer Migräne um 10,1 Tage [34].

### Eptinezumab

Der humanisierte Immunglobulin-G1-Antikörper Eptinezumab wird in Hefezellen von *Pichia pastoris* durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt. Eptinezumab bindet selektiv an die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Formen des menschlichen CGRP-Liganden. Es verhindert dadurch schnell und lang anhaltend die Aktivierung des CGRP-Rezeptors [188]. Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Eptinezumab, einige Patienten können von einer Dosierung mit 300 mg profitieren. Das Medikament wird als intravenöse Infusion nach Verdünnung in 100 ml 0,9%igem Natriumchlorid verabreicht. Die Infusion wird alle drei Monate über etwa 30 Minuten wiederholt. Unerwünschte Wirkungen sind Nasopharyngitis, Angioödem, Urtikaria, Gesichtsrötung und Hautausschlag. Kontraindikation ist eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel oder den Hilfsstoffen. Einen Überblick über die klinischen Studien gibt **Tab. 6** (Supplement).

Eptinezumab ist bisher der einzige monoklonale CGRP-Antikörper, der in einer intravenösen Applikation verfügbar ist. Dadurch liegt die Bioverfügbarkeit von Eptinezumab bei 100 % mit einer Halbwertszeit von 27 Tagen [7]. Empfohlen wird eine Dosis von 100 mg alle drei Monate. In einer Langzeitstudie über 24 Wochen wurde bei Behandlung mit 100 mg beziehungsweise 300 mg Eptinezumab eine monatliche Reduktion der mittleren Zahl der Migränetage um 8,2 und 8,8 Tage dokumentiert [163]. Die am häufigsten beob-

achteten unerwünschten Ereignisse waren Nasopharyngitis (14,1 %), Infektionen der oberen Atemwege (7,8 %), Sinusitis (7,8 %), Influenza (6,3 %) und Bronchitis (5,5 %).

Aufgrund des schnellen Wirkeintritts durch die intravenöse Gabe wurde die Wirksamkeit auch zur Behandlung akuter Attacken untersucht. Kopfschmerzfreiheit konnte dabei im Mittel nach vier Stunden bei Eptinezumab im Vergleich zu neun Stunden bei Behandlung mit Placebo beobachtet werden ( $p < 0,001$ ) [191]. Auch begleitende Symptome der Migräne wurden signifikant früher reduziert. Nach zwei Stunden berichteten 23,5 % der Patienten, die mit Eptinezumab behandelt wurden, von Kopfschmerzfreiheit im Vergleich zu 12,0 % in der Placebogruppe ( $p < 0,001$ ).

### Rimegepant

Rimegepant wurde ursprünglich für die Behandlung der akuten Migräneattacke entwickelt [38, 121, 131]. Studien analysierten jedoch auch die Wirksamkeit in der Prophylaxe. In einer Phase-2/3-Studie wurde die Wirksamkeit von 75 mg Rimegepant mit Applikation an jedem zweiten Tag im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von drei Monaten untersucht [39]. Die mittlere Zahl der Migränetage pro Monat sank unter Rimegepant signifikant stärker als unter Placebo (-4,3 versus -3,5 Tage;  $p < 0,009$ ). Die Häufigkeit von schweren unerwünschten Ereignissen war in beiden Studiengruppen nicht signifikant verschieden.

Das Medikament ist in den USA für die Vorbeugung der episodischen Migräne zugelassen. Es erhielt auch in Euro-

pa als erstes Mittel die Zulassung sowohl zur Akutbehandlung als auch zur Prophylaxe der Migräne. Es wird in Form einer Schmelztablette eingesetzt. Die Zulassung umfasst die Akutbehandlung von Migräne mit und ohne Aura sowie die Vorbeugung von episodischer Migräne bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat. Zur Behandlung der akuten Migräneanfälle können Patienten eine Tablette zu 75 mg bei Bedarf einnehmen, jedoch maximal eine Tablette pro Tag. Zur Prophylaxe der Migräne wird nach der Zulassung eine Dosierung von einer Tablette mit 75 mg Rimegepant alle zwei Tage eingesetzt. Rimegepant blockiert als Antagonist den CGRP-Rezeptor reversibel.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Übelkeit bei 3 %, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag bei weniger als 1 % der Patienten. Im Hinblick auf den dualen Einsatz zur Akuttherapie und zur Vorbeugung sollte das Arzneimittel keinen Kopfschmerz bei Medikamentenübergabe bei der klinischen Versorgung zeigen oder ein Kopfschmerz bei Medikamentenübergabe möglicherweise durch die kontinuierliche Gabe kaschiert wird, ist aber noch nicht abschließend geklärt.

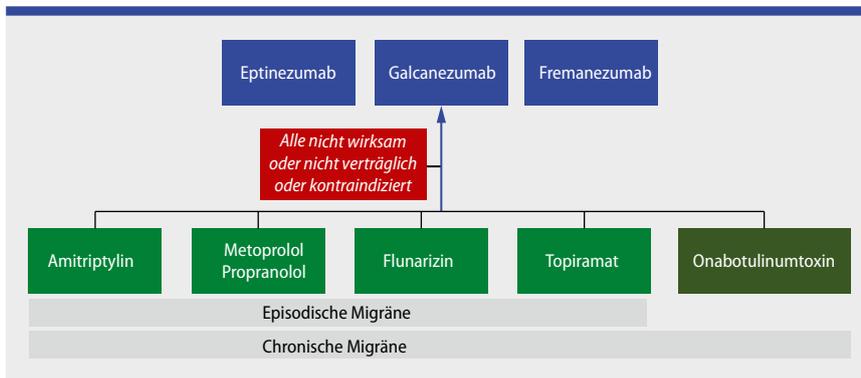


Abb. 3: Verordnung von Eptinezumab, Galcanezumab oder Fremanezumab nach den Vorgaben des G-BA im Rahmen einer bundesweiten Praxisbesonderheit

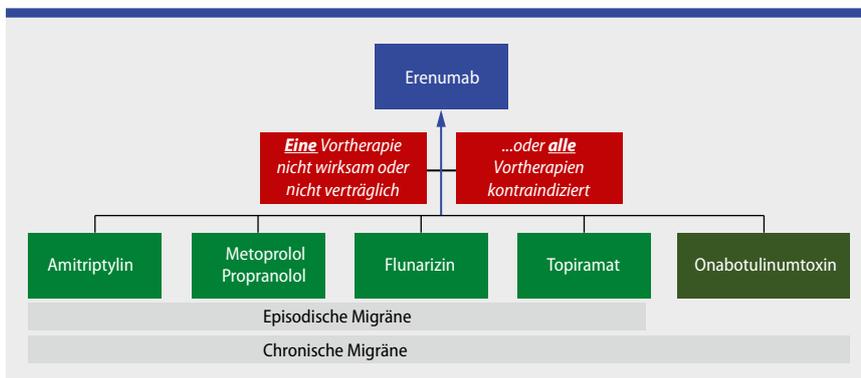


Abb. 4: Verordnung von Erenumab auf der Grundlage der Hermes-Studie und den Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband im Rahmen einer bundesweiten Praxisbesonderheit. Eine Verordnung ist auch ohne die Kriterien in den roten Feldern möglich, die bundesweite Praxisbesonderheit gilt dann jedoch nicht und die Verordnung ist budgetrelevant.

### Rotation auf einen anderen CGRP-Antikörper („switch“)

Retrospektive Auswertungen zeigen, dass bei mangelnder Effektivität eines monoklonalen Antikörpers in der Vorbeugung der Migräne die Rotation auf einen anderen monoklonalen Antikörper wirksam sein kann. So zeigte sich in einer Analyse, dass bei Umstellung von Erenumab auf Fremanezumab oder Galcanezumab bei 32 % eine 30 %ige Reduktion der mittleren Zahl der Migränetage pro Monat resultieren kann [141]. Nach den EHF-Leitlinien sollte bei Patienten vor der Einstellung auf einen monoklonalen CGRP-Antikörper eine vorbestehende medikamentöse Therapie anderer Art beendet werden. Bei chronischer Migräne können laut den EHF-Empfehlungen monoklonale Antikörper gegen CGRP zur bestehenden Therapie begleitend gegeben werden. Eine Evidenz dafür besteht nicht. Aktuell liegen keine direkten Vergleichsstudien vor.

## Wirtschaftliche Aspekte zu CGRP-Antikörpern

Die klinischen Studiendaten belegen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor. Mit Ausnahme von Erenumab liegen noch keine Zwischenergebnisse von Vergleichen zu herkömmlichen zugelassenen Therapieoptionen vor. Für die Verordnung hat der G-BA daher aus Wirtschaftlichkeitsgründen zur Auflage gemacht, dass monoklonale CGRP-Antikörper bei episodischer Migräne erst eingesetzt werden dürfen, wenn die bisher zugelassenen Vortherapien nicht wirksam, nicht verträglich oder kontraindiziert sind. Bei episodischer Migräne schließen diese Vortherapien Amitriptylin, Betablocker, Flunarizin und Topiramaten ein. Bei chronischer Migräne sind weitere Vorbedingungen, dass die Behandlung mit Onabotulinumtoxin A nicht wirksam, nicht verträglich oder kontraindiziert ist. Es liegt daher in der Verantwortung der verordnenden Ärzte, dass diese Voraussetzungen dokumentiert sind (Abb. 3).

## Gleichzeitige Therapie mit verschiedenen Wirkstoffen

Die simultane Behandlung der Migräne mit monoklonalen CGRP-Antikörpern und Gepanten steht derzeit in Diskussion. Bisher liegen nur Daten aus offenen Langzeitstudien und retrospektiven Behandlungsverläufen vor. Bisher ist keine Erhöhung von unerwünschten Ereignissen bei gleichzeitiger Behandlung dokumentiert [76]. Die Datenlage ist aber noch limitiert.

Die duale Behandlung der chronischen Migräne mit Onabotulinumtoxin A und monoklonalen CGRP-Antikörpern ist eine mögliche Option, wenn die Monotherapie nicht zu einer ausreichenden Effektivität der Behandlung führt [145]. Retrospektive Datenanalysen weisen darauf hin, dass die kombinierte Therapie im Vergleich zur Monotherapie einen Zusatznutzen bringt. In Hinblick auf die Vorgabe, dass monoklonale Antikörper gegen CGRP erst eingesetzt werden sollen, wenn bei chronischer Migräne Onabotulinumtoxin A nicht wirksam, nicht verträglich oder kontraindiziert ist, ergibt sich ein Widerspruch zur

kombinierten Therapie. Eine neue Situation hat sich durch die Regelung für die Verordnung von Erenumab ergeben, nach der diese Ausschlusskriterien nicht mehr gelten (Abb. 4 und Kasten S. 36). Durch Studien nicht eindeutig geklärt ist, ob die duale Therapie aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen dennoch zu einer Verbesserung der Migränesituation für besonders schwer betroffene Patienten führen kann. Entsprechend hatte die amerikanische Kopfschmerzgesellschaft die gemeinsame Therapie von monoklonalen CGRP-Antikörpern mit Onabotulinumtoxin A als wahrscheinlich effektiv bezeichnet [1]. Auch die European Headache Federation (EHF) empfiehlt die kombinierte Therapie für Patienten, wenn die Monotherapie nicht ausreichend effektiv ist [145].

## Dosisanpassung, Start der Wirkung

Bei den bisher zur Verfügung stehenden Wirkstoffen zur Migränevorbeugung waren in der Regel eine langsame Eindosierung und eine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der häufig auftretenden zentralnervösen Nebenwirkungen war eine Adhärenz sonst erschwert. Eine Wirkung konnte für gewöhnlich erst nach einem Zeitraum von vier bis acht Wochen beobachtet werden. Bei den monoklonalen CGRP-Antikörpern ist eine entsprechende Eintitrierung nicht erforderlich. Es kann sofort mit der Zieldosis begonnen werden. Gravierende Unterschiede in der Verträglichkeit zwischen 70 und 140 mg Erenumab oder zwischen der Aufladedosis von Galcanezumab mit  $2 \times 240$  mg bestehen nicht, ebenso wenig wie zwischen der monatlichen Dosis Fremanezumab (225 mg) und der dreimonatlichen Dosis (675 mg). Schon nach einer Woche ist bei allen Stoffen ein signifikanter Wirkeintritt nachweisbar. In den Studien zeigte sich, dass nur bei einem kleinen Teil der Patienten erst im zweiten oder dritten Applikationszyklus eine Wirkung zu erzielen ist, wenn diese vorher nicht auftrat. Insofern können die Wirkung und Verträglichkeit rasch nach dem Therapiebeginn beurteilt werden. Im Einzelfall ist es gerechtfertigt, auch bei mangelnder Wirksamkeit nach dem ersten vierwöchentlichen Behandlungszyklus einen zweiten oder dritten

## Neuer Migräne-Spezialversorgungs-Vertrag

Zur sachgerechten spezialisierten Versorgung für Patienten mit Migräne in einem spezialisierten Behandlungssetting haben die Techniker Krankenkasse und die Schmerzklinik Kiel einen bundesweiten Migräne-Spezialversorgungs-Vertrag nach § 140a SGB V entwickelt.

Mehr dazu lesen Sie auf Seite 72 [Schmerzmedizin 2022;38(6):72-75].

Behandlungszyklus zur Evaluation durchzuführen. Nach drei Monaten ohne Wirkung sollte das Medikament abgesetzt und eine Rotation auf einen anderen Wirkstoff erwogen werden.

Bei schwer verlaufender chronischer Migräne zeichnet sich ein verzögertes Ansprechen auf die Antikörpertherapie in den verschiedenen Studien ab. Ein Therapieversuch über drei Monate gibt daher auch denjenigen Patienten eine Chance auf eine effektive Therapie, die nicht initial im ersten Behandlungsmonat ansprechen.

## Wirksamkeitsparameter im Versorgungsgeschehen

Eine kontinuierliche Erfassung der Migränetage pro Monat sollte während der Anwendung von monoklonalen Antikörpern erfolgen. Vorzugsweise kann dies mit digitalen Anwendungen wie etwa der Migräne-App prospektiv vorgenommen werden [88, 89]. Dabei werden kontinuierlich die Daten aggregiert und analysiert, um eine zuverlässige Verlaufs- und Erfolgskontrolle zu ermöglichen. Die Operationalisierung der Wirksamkeit kann über eine 50%ige Reduktion der Migränetage pro Monat erfolgen. In die Bewertungsanalyse sollte jedoch auch die Zahl der Einnahmetage für Akutmedikamente eingehen. Ebenfalls sollte die Behinderung durch die Migräne erfasst werden. Für den Praxisalltag geeignete Instrumente sind der MIDAS-Score, der HIT-6-Score oder der Grad der Behinderung durch Kopfschmerzen (GdBK-Score) in der Migräne-App. Der GdBK-Score erfasst im Unterschied zu MIDAS- und HIT-6-Score nicht retrospektiv die funktionellen be-

ruflichen, sozialen und familiären Einschränkungen, sondern ermittelt diese prospektiv im Behandlungsverlauf und wertet sie kontinuierlich aggregiert aus. Eine Reduktion der migränebedingten Behinderungsscores MIDAS oder GdBK um 30 % oder um mindestens fünf Punkte im HIT-6-Score gilt als Parameter für die Effektivität. Besteht eine chronische Migräne, kann eine Reduktion der Migränetage pro Monat um mindestens 30 % als Nachweis der Wirksamkeit bewertet werden.

### Abstand zwischen den Behandlungen

Nach Fachinformation wird Galcanezumab im monatlichen Abstand und Erenumab im Abstand von vier Wochen eingesetzt. Bei Fremanezumab besteht die Möglichkeit, eine Dosierung monatlich, oder drei Dosierungen zusammen im Abstand von drei Monaten einzusetzen. Letztere Darreichungsform hat den Vorteil eines initial sehr hohen Plasmaspiegels. Dadurch ist gerade zu Beginn die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen gegeben, vor allem bei schwer zu behandelnden Patienten. So wird sichergestellt, dass ausreichende Plasmaspiegel erreicht werden. Die Bioverfügbarkeit durch die intravenöse Gabe von Eptinezumab führt ebenfalls zu einer sehr schnellen Ansprechrate.

### Add-on-Therapie

Bestehen komplexe Komorbiditäten im Behandlungsverlauf, kann die Behandlung mit einem CGRP-Antikörper als Add-on-Therapie erwogen werden. So kann beispielsweise bei einer Depression und einer hochfrequenten Migräne neben einem Antidepressivum ein CGRP-monoklonaler Antikörper eingesetzt werden. Das gilt auch für andere Medikamente. Interaktionen sind bei Kombination von CGRP-Antikörpern mit sonstigen Medikamenten aufgrund der Metabolisierung unwahrscheinlich.

### Initiale Therapieevaluation

Nach Einstellung auf einen CGRP-Antikörper sollte zur initialen Evaluation der Effektivität über einen Zeitraum von drei Monaten behandelt werden. Dabei sollte der Verlauf der Migräne- und Kopfschmerzparameter dokumentiert

sowie funktionelle Einschränkungen mit Behinderungsscores quantitativ erfasst werden. Sollte eine Verringerung der Migränetage pro Monat von 50 % nicht erreicht werden, oder alternativ eine signifikante Reduktion der Behinderungsscores nicht möglich sein, sollte die Therapie nicht weitergeführt werden (zur Dauer der Behandlung siehe Abschnitt „Auslassversuch“).

### Verträglichkeit und Sicherheit

In die vorgenannten klinischen Studien waren überwiegend gesunde Migränapatienten eingeschlossen. Bei diesen zeigte sich eine gute Verträglichkeit. Zentralnervöse Nebenwirkungen traten nicht auf. Dies führt auch zu einer guten Akzeptanz, Adhärenz und Persistenz der Behandlung. CGRP-Antikörper modulieren immunologisch inflammatorische Prozesse. Dabei können sowohl pro- als auch antiinflammatorische Effekte auftreten. Dadurch können lokale Entzündungen wie Pharyngitiden oder Bronchitiden auftreten. Auch kutane Reaktionen mit Exanthem, Juckreiz und anderen inflammatorischen Komplikationen sind möglich [86, 148, 161]. Kardiovaskuläre Ereignisse sind sehr selten. Da monoklonale Antikörper die Vasodilatation hemmen, sollten sie bei Patienten mit ausgeprägten kardiovaskulären Erkrankungen unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Im Einzelfall können schwerwiegende Obstipationen resultieren, die auch eine stationäre operative Versorgung erfordern. Patienten über 65 Jahre waren in den klinischen Studien zu Erenumab und Galcanezumab ausgeschlossen. In den Studien zu Fremanezumab waren nur 2 % der Patienten über 65 Jahre alt. Zur Sicherheit und Verträglichkeit können in dieser Altersgruppe daher keine evidenzbasierten Angaben gemacht werden. Selbiges gilt für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Bei bedeutsamen Vorerkrankungen können im Einzelfall ebenfalls keine begründeten Aussagen zur Verträglichkeit und Sicherheit gemacht werden, da die Datenlage lückenhaft ist.

### Vorsichtsmaßnahmen und Gegenanzeigen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Autoimmunerkrankungen waren in den

Phase-2- und -3-Studien Ausschlusskriterien. Es liegen daher keine Sicherheitsdaten vor. Die Behandlung dieser Patienten sollte daher nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Auch bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie COPD, Asthma und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sollte eine sehr strenge Nutzen-Risiko-Abwägung beim Einsatz erfolgen. Das Gleiche gilt für koronare Herzerkrankung, ischämischen Insult, periphere arterielle Verschlusskrankung, Morbus Raynaud, Wundheilungsstörungen, Transplantationsempfänger sowie andere schwerwiegende Erkrankungen.

Schwangerschaft und Stillzeit sind Kontraindikationen für die Anwendung von CGRP-Antikörpern. Bei Einsatz im gebärfähigen Alter sollte daher auf eine wirksame Kontrazeption geachtet werden.

### Dauer der Behandlung

Für Betablocker wie Metoprolol und Propranolol ist noch unklar, ob nach Absetzen der Behandlung die Therapieeffekte aufrechterhalten bleiben. Für Topiramate zeigte sich nach Absetzen des Arzneimittels nach 26 Wochen während einer weiteren 26-wöchigen Doppelblindphase, in der entweder Topiramate oder Placebo gegeben wurde, in beiden Gruppen ein anhaltender Nutzen [53]. Für Flunarizin liegen Studiendaten vor, die eine fortbestehende Effektivität rund sechs Monate nach Absetzen nahelegen [170]. Entsprechend der Fachinformation sollte Flunarizin abgesetzt werden, wenn während der Behandlung der therapeutische Effekt nachlässt. Sofern der Patient auf die Behandlung anspricht und eine Weiterbehandlung erforderlich ist, sollte die Tagesdosis reduziert werden, indem Flunarizin nur jeden zweiten Tag eingenommen wird oder der Patient fünf Tage Flunarizin einnimmt und mit zwei darauffolgenden behandlungsfreien Tagen pausiert. Die Anfangsdosis sollte nicht länger verabreicht werden, als dies zur Symptomlinderung notwendig ist, üblicherweise nicht länger als zwei Monate. Ist nach einem Monat der Behandlung kein wesentlicher therapeutischer Nutzen erkennbar, ist der Patient als Non-Responder anzusehen und die

Behandlung mit Flunarizin zu beenden. Treten depressive Verstimmungen, extirapyramidale Symptome oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen auf, ist die Behandlung mit Flunarizin ebenfalls zu beenden. Das gilt auch bei nachlassender therapeutischer Effektivität. Die Fachinformation führt dazu aus: Selbst, wenn die prophylaktische Weiterbehandlung erfolgreich war und gut vertragen wurde, sollte die Behandlung spätestens nach sechs Monaten beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome weitergeführt werden.

Für Amitriptylin liegen keine Daten zum Verlauf der Migräne nach Absetzen vor.

Bei chronischer Migräne kann Onabotulinumtoxin A bei Respondern nach Absetzen der Behandlung während der nächsten drei Monate weiterhin eine mehr als 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage pro Monat bedingen [140].

Bezüglich der monoklonalen CGRP-Antikörper weisen klinische Studien darauf hin, dass die Migränetage pro Monat sowie die migränebedingten Beeinträchtigung nach Absetzen der Therapie wieder kontinuierlich steigen [102, 186]. Ausgewertete Behandlungsverläufe legen nahe, dass bei weniger schwer betroffenen Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen nachhaltigen Effekt besteht. Dagegen ist bei schweren und chronischen Verläufen die Chance gering, dass der Behandlungseffekt stabil bleibt.

### Auslassversuch

Im Einzelfall ist es nicht möglich, vorzusagen, wie sich der weitere Verlauf der Migräne nach Absetzen der Behandlung gestaltet. In die Therapieentscheidung sollten daher alle verfügbaren Krankendaten einfließen: die gesamte Vorgeschichte, die Krankheitslast, die Häufigkeit der Migräne, die Schwere der Symptomatik hinsichtlich neurologischer Aurasymptome, der Schmerzparameter sowie die migränebedingten funktionellen familiären, beruflichen und sozialen Einschränkungen. Auch das Ansprechen auf Akutmedikamente sollte berücksichtigt werden. Komorbiditäten und die Komplikation eines Kopfschmerzes durch Medikamenten-

übergebrauch sollte in die Bewertung eingehen. Für einen Auslassversuch einer Migräneprophylaxe sollte deshalb für jeden Patienten eine individuelle Zeitgrenze gesetzt werden. Mit Ausnahme der Vorgaben von Flunarizin wäre eine standardisierte Limitierung willkürlich.

Grundsätzlich kann eine zeitliche Limitierung der vorbeugenden Behandlung erfolgen, indem das nächste Dosierungsintervall prolongiert, eine Medikamentenpause über einen bestimmten Zeitraum festgelegt oder die Therapie abgesetzt wird. Auch hier sollte individuell auf Basis des Gesamtverlaufes und der patientenspezifischen Charakteristika vorgegangen werden. Bei den bisherigen, unspezifischen Migräneprophylaktika kann eine stufenweise Abdosierung erfolgen. Bei Botulinumtoxin kann eine Verlängerung des Applikationsintervalls erwogen werden. Bei sehr gutem Ansprechen und konstant gutem Verlauf über zwei bis drei Zyklen kann auch ein komplettes Absetzen vereinbart werden. Diese Entscheidungen können bei leichteren Verläufen nach Zeiträumen von sechs bis zwölf Monaten getroffen werden.

Bei schweren chronischen Verläufen mit Kopfschmerzen an mehr als zehn Tagen pro Monat, schlechtem Ansprechen auf Akutmedikamente und ausgeprägten Auswirkungen der Migräne auf das berufliche, soziale und familiäre Leben sowie bei stark beeinträchtigenden Komorbiditäten sollte die zeitliche Limitierung jedoch zurückhaltend erfolgen. Erst nach einer Stabilisierung sollte im Fall der unspezifischen Migräneprophylaktika die Dosis reduziert werden – bei Gabe von Botulinumtoxin oder monoklonalen CGRP-Antikörpern, indem die Behandlungsintervalle sukzessive verlängert werden. Im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung sollte diese Entscheidung aber frühestens zwölf bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn getroffen werden, um eine ausreichende Stabilisierung der Gesamtsituation zu ermöglichen.

Gerade bei Patienten, bei denen es wiederholt zu einem Kopfschmerz durch Medikamentenübergebrauch gekommen ist, sollte ein Auslassversuch in der Regel nicht vor dem 24. Monat erwogen wer-

### Generell zu beachten:

- Eine kontinuierliche Verlaufs- und Erfolgskontrolle ist bei allen Patienten unerlässlich. Dazu gehören regelmäßige Wiedervorstellungstermine zur Therapieanpassung und Evaluation.
- Im Langzeitverlauf muss auf die Entwicklung von Begleiterkrankungen, Kontraindikationen oder auf Wechselwirkungen geachtet werden.
- Psychische und kardiovaskuläre Parameter sowie klinische Laborparameter sind zu dokumentieren.
- Bei allen Patienten sollte immer auch darauf geachtet werden, dass prophylaktische Maßnahmen wie Verhaltens- und Lebensstiländerungen ausgeschöpft werden.

den, um ein Rückschnellen in den Medikamentenübergebrauch zu vermeiden.

**Literatur und Zusatzmaterial unter:**  
[www.springermedizin.de/schmerzmedizin](http://www.springermedizin.de/schmerzmedizin)



**Prof. Dr. med.  
Dipl.-Psych.  
Hartmut Göbel**  
Schmerzklinik Kiel  
Migräne- und Kopfschmerzzentrum  
Heikendorfer Weg 9–27  
24149 Kiel  
hg@schmerzklinik.de

**Priv.-Doz. Dr. med. Carl Göbel**  
MB BChir (Hons) MA (Cantab),  
**Dr. med. Axel Heinze,**  
**Dr. med. Katja Heinze-Kuhn**  
Schmerzklinik Kiel  
Migräne- und Kopfschmerzzentrum

**Dr. med. Michael Küster**  
Regionales Schmerzzentrum DGS  
Bonn-Bad Godesberg

**Dr. med. Johannes Horlemann**  
Regionales Schmerzzentrum DGS Kevelaer

**Priv.-Doz. Dr. med. Anna Cirkel**  
Klinik für Neurologie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck

**Tab. 1: Voraussichtliche Wirksamkeit der einzelnen Triptane (abzüglich der Placebo-Wirksamkeit) in Bezug auf den Anteil der Patienten, die nach zwei Stunden schmerzfrei wurden bzw. eine Schmerzlinderung erfuhren (mod. nach [100]).**

Wirkstoff	Dosis	Schmerzfreiheit nach zwei Stunden (%)	Linderung nach zwei Stunden (%)
Sumatriptan	25 mg	12,7	16,3
Sumatriptan	50 mg	19,3	23,6
Sumatriptan	100 mg	25,6	29,9
Zolmitriptan	2,5 mg	20,4	29,0
Zolmitriptan	5 mg	28,0	33,4
Rizatriptan	5 mg	16,9	25,6
Rizatriptan	10 mg	29,4	35,4
Almotriptan	6,25 mg	9,5	15,9
Almotriptan	12,5 mg	17,0	22,3
Eletriptan	20 mg	21,6	29,3
Eletriptan	40 mg	30,9	37,9
Naratriptan	1 mg	*	12,1
Naratriptan	2,5 mg	10,3	21,6
Frovatriptan	2,5 mg	14,2	24,5
Sumatriptan Nasenspray	5 mg	6,8	13,2
Sumatriptan Nasenspray	20 mg	23,6	31,5
Sumatriptan s.c.	3 mg	34,7	42,2
Sumatriptan s.c.	6 mg	48,0	50,5
Zolmitriptan Nasenspray	2,5 mg	*	30,2
Zolmitriptan Nasenspray	5 mg	*	35,4

*\*Mangels nicht vorliegender Daten kann die Wirksamkeit dieser Arzneimittel (abzüglich der Placebo-Wirksamkeit) nicht beurteilt werden.*

**Tab. 3: Klinische Studien zur Wirksamkeit von Erenumab (EM: episodische Migräne, CM: chronische Migräne, MMD: mittlere Migränetage pro Monat; <sup>a</sup>p-Werte im Vergleich zu Placebo; <sup>b</sup>Open-Label-Erweiterungsstudie). Adaptiert nach [33].**

Studie	Phase	Einschlusskriterien	Periode	Primäres Ergebnis <sup>a</sup>
NCT01952574 Sun et al. [175]	II	EM und ≤ 2 vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	3 Monate n = 483	MMD-Reduktion: Placebo: - 2,3 70 mg: - 3,4 (p = 0,021) 7 mg und 21 mg n. s.
Ashina et al. [5] <sup>b</sup>			5 Jahre n = 383	MMD-Reduktion: - 5,3
NCT02066415 Tepper et al. [178]	II	CM und ≤ 3 vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	3 Monate n = 667	MMD-Reduktion: Placebo: - 4,2 70 mg: - 6,6 (p < 0,0001) 140 mg: - 6,6 (p < 0,0001)
NCT02174861 Tepper et al. [178] <sup>b</sup>			12 Monate n = 451	MMD-Reduktion: 70 mg: - 8,5 140 mg: - 10,5
NCT02456740 Goadsby et al. (STRIVE) [80]	III	EM und ≤ 2 vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	4-6 Monate n = 955	MMD-Reduktion: Placebo: - 1,8 70 mg: - 3,2 (p < 0,001) 140 mg: - 3,7 (p < 0,001)
Goadsby et al. [81] <sup>b</sup>			12 Monate n = 845	MMD-Reduktion: 70 mg: - 4,2 140 mg: - 4,6
NCT02483585 Dodick et al. (ARISE) [57]	III	EM und ≤ 2 vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	3 Monate n = 577	MMD-Reduktion: Placebo: - 1,8 70 mg: - 2,9 (p < 0,001)
NCT03096834 Reuter et al. (LIBERTY) [150]	III	EM und 2-4 frühere Klassen von fehlgeschlagenen präventiven Behandlungen	3 Monate n = 246	≥ 50 % MMD-Reduktion: Placebo: 14 % 140 mg: 30 % (p = 0,002)
Goadsby et al. [82] <sup>b</sup>			64 Wochen n = 204	≥ 50 % Reduktion MMD: 44,3 %
NCT02630459 Sakai et al. [158]	II	EM und ≤ 2 vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	4-6 Monate n = 475	MMD-Reduktion: Placebo: 0,06 28 mg: - 1,25 (p = 0,004) 70 mg: - 2,31 (p < 0,001) 140 mg: - 1,89 (p < 0,001)
NCT03812224 Takeshima et al. [177]	III	EM und CM und ≤ 3 Klassen von fehlgeschlagenen präventiven Behandlungen	4-6 Monate n = 261	MMD-Reduktion: Placebo: - 1,98 70 mg: - 3,60 (p < 0,001)
NCT03333109 Wang et al. [189]	III	EM und ≤ 2 vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	3 Monate n = 900	MMD-Reduktion: Placebo: - 3,1 70 mg: - 4,2 (p = 0,002) 140 mg: - 4,8 (p < 0,001)
NCT03828539 Reuter et al. [149]	IV	EM und ≤ 2 vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	6 Monate n = 777	Abbruchrate: 70 mg/140 mg: 10,6 % Topiramate 100 mg: 38,9 % (p < 0,001)

**Tab. 4: Klinische Studien zur Wirksamkeit von Galcanezumab (EM: episodische Migräne, CM: chronische Migräne, MHD: mittlere monatliche Kopfschmerztag; MMD: mittlere Migränetage pro Monat; <sup>a</sup>p-Werte im Vergleich zu Placebo; <sup>b</sup>Open-Label-Erweiterungsstudie). Adaptiert nach [33].**

Studie	Phase	Einschlusskriterien	Periode	Primäres Ergebnis <sup>a</sup>
NCT01625988 Dodick et al. [61]	II	EM und ≤ 2 vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	3 Monate n = 218	MHD-Reduktion: Placebo: - 3,0 150 mg: - 4,2 (p = 0,003)
NCT02959177 Sakai et al. [155]	II	EM und ≤ 2 vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	6 Monate n = 915	MMD-Reduktion: Placebo: - 0,59 120 mg: - 3,60 240 mg: - 3,36 (beide p < 0,001)
NCT02614183 Stauffer et al. (EVOLVE-1) [173]	III	EM und ≤ 2 vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	6 Monate n = 858	MMD-Reduktion: Placebo: - 2,8 120 mg: - 4,7 240 mg: - 4,6 (p < 0,001 beide)
NCT02614196 Skljarevski et al. (EVOLVE-2) [168]	III	EM und ≤ 2 vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	6 Monate n = 915	MMD-Reduktion: Placebo: - 2,3 120 mg: - 4,3 240 mg: - 4,2 (p < 0,001 beide)
NCT02614261 Detke et al. (REGAIN) [47]	III	CM und ≤ 3 vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	3 Monate n = 1113	MHD-Reduktion: Placebo: - 2,7 120 mg: - 4,8 240 mg: - 4,6 (p < 0,001 beide)
Detke et al.[46] <sup>b</sup>			12 Monate n = 1022	MHD-Reduktion: 120 mg/240 mg: - 8,0 bis - 9,0
NCT02397473 Goadsby et al. [79]	III	Episodischer Clusterkopfschmerz	8 Wochen n = 106	Mittlere Reduktion der wöchentlichen Häufigkeit von Clusterkopfschmerzattacken: Placebo: - 5,2 300 mg: - 8,7 (p = 0,04)
NCT02438826 Dodick et al. [59]	III	Chronischer Clusterkopfschmerz	3 Monate n = 237	Mittlere Reduktion der wöchentlichen Häufigkeit von Clusterkopfschmerzattacken: Placebo: - 4,6 300 mg: - 5,4 (p = 0,334)
NCT03559257 Mulleners et al. (CONQUER) [136]	III	EM und CM sowie 2 bis 4 frühere Klassen von fehlgeschlagenen Präventivbehandlungen	3 Monate n = 462	MMD-Reduktion: Placebo: - 1,0 120 mg: - 4,1 (p < 0,0001)
Reuter et al. [152] <sup>b</sup>			6 Monate n = 449	MMD-Reduktion - 5,2 vs. - 5,6 EM: - 3,8 vs. - 4,5 CM: - 6,5 vs. - 8,2

**Tab. 5: Klinische Studien zur Wirksamkeit von Fremanezumab (HFEM: hochfrequente episodische Migräne, CM: chronische Migräne, MMD: mittlere monatliche Migränetage, MHD: monatliche Kopfschmerzstage; <sup>a</sup>p-Werte im Vergleich zu Placebo; <sup>b</sup>Open-Label-Erweiterungsstudie). Adaptiert nach [33].**

Studie	Phase	Einschlusskriterien	Periode	Primäres Ergebnis <sup>a</sup>
NCT02025556 Bigal et al. [17]	II	HFEM und $\leq 2$ vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	3 Monate n = 297	MMD-Reduktion: Placebo: - 3,46 225 mg: - 6,27 675 mg: - 6,09 (beide p < 0,0001)
NCT02021773 Bigal et al. [17] [18]	II	CM und $\leq 2$ vorherige Klassen von fehlgeschlagenen präventiven Behandlungen	3 Monate n = 264	Mittlere Reduktion der Kopfschmerzstunden: Placebo: - 37,10 675/225 mg: - 59,84 (p = 0,0386) 900 mg: - 67,51 (p = 0,0057)
NCT02621931 Silberstein et al. (HALO-CM) [165]	III	CM und < 2 vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	3 Monate n = 1130	MHD-Reduktion: Placebo: - 2,5 225 mg: - 4,6 675 mg: - 4,3 (beide p < 0,001)
NCT02638103 Goadsby et al. [83] <sup>b</sup>			12 Monate n = 1110	MMD-Reduktion: 225 mg: - 8,0 675 mg: - 7,2
NCT02629861 Dodick et al. (HALO-EM) [64]	III	EM und < 2 vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	3 Monate n = 875	MMD-Reduktion: Placebo: - 2,2 225 mg: - 3,7 675 mg: - 3,4 (beide p < 0,001)
NCT02638103 Goadsby et al. [71, 83] <sup>b</sup>			12 Monate n = 780	MMD-Reduktion: 225 mg: - 5,1 675 mg: - 5,2
NCT03308968 Ferrari et al. (FOCUS) [71]	III	EM oder CM und 2-4 vorangegangene Klassen von fehlgeschlagenen präventiven Behandlungen	3 Monate n = 838	MMD Reduktion: Placebo: - 0,6 225 mg: - 4,1 675 mg: - 3,7 (alle p < 0,0001)
NCT03303079 Sakai et al. [156, 157]	III	CM und < 2 vorherige Klassen erfolgloser präventiver Behandlungen	3 Monate n = 571	MHD-Reduktion: Placebo: - 2,4 225 mg: - 4,1 675 mg: - 4,1 (beide p < 0,001)

**Tab. 6: Klinische Studien zur Wirksamkeit von Eptinezumab (EM: episodische Migräne, CM: chronische Migräne, MBS: am stärksten belästigendes Symptom, MMD: mittlere monatliche Migränetage, MHD: mittlere monatliche Kopfschmerzstage; <sup>a</sup>p-Werte im Vergleich zu Placebo; <sup>b</sup>Open-Label-Erweiterungsstudie). Adaptiert nach [33].**

Studie	Phase	Einschlusskriterien	Periode	Primäres Ergebnis <sup>a</sup>
NCT01772524 Dodick et al. [60]	II	EM	3 Monate n = 174	MMD-Reduktion: Placebo: - 4,6 1000 mg: - 5,6 (p = 0,03)
NCT02275117 Dodick et al. [63]	II	CM	3 Monate n = 616	≥ 75 % Migräne-Ansprech- rate: Placebo: 20,7 % 10 mg: 33,3 % (p = 0,033) 30 mg: 31,4 % (p = 0,072) 100 mg: 28,2 % (p = 0,201) 1000 mg: 26,8 % (p = 0,294)
NCT02559895 Ashina et al. (PROMISE-1) [6]	III	EM	3 Monate n = 888	MMD-Reduktion: Placebo: - 3,2 30 mg: - 4,0 (p = 0,0046) 100 mg: - 3,9 (p = 0,0182) 300 mg: - 4,3 (p = 0,0001)
Smith et al. [169]			48 Wochen n = 888	MMD-Reduktion: Placebo: - 4,1 30 mg: - 5,0 (95 %-KI 1,61–0,11) 100 mg: - 4,5 (95 %-KI 1,13–0,37) 300 mg: - 5,3 (95 %-KI 1,95–0,46)
NCT02974153 Lipton et al. (PROMISE-2) [124]	III	CM	12 Wochen n = 1072	MMD-Reduktion: Placebo: - 5,6 100 mg: - 7,7 (p < 0,0001) 300 mg: - 8,2 (p < 0,0001)
Silberstein et al. [163] <sup>b</sup>			24 Wochen n = 1072	MMD-Reduktion: Placebo: - 6,2 100 mg: - 8,2 (p < 0,001) 300 mg: - 8,8 (p < 0,001)
NCT04152083 Winner et al. (RELIEF) [191]	III	CM	Akute Behandlung n = 480	Zeit bis Schmerzfreiheit: Placebo: 9 h 100 mg: 4 h (p < 0,001) Zeit bis zur Abwesenheit von MBS: Placebo: 3 h 100 mg: 2 h (p < 0,001)

## Literatur

1. Ailani J, Burch RC, Robbins MS et al. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021;61:1021-39
2. Amundsen S, Nordeng H, Fuskevåg OM et al. Transfer of triptans into human breast milk and estimation of infant drug exposure through breastfeeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2021;128:795-804
3. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalova-Henriksen K et al. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:209-19
4. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020;383:1866-76
5. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol*. 2021;28:1716-25
6. Ashina M, Saper J, Cady R et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020;40:241-54
7. Baker B, Schaeffler B, Beliveau M et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of eptinezumab in the treatment of episodic and chronic migraine. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8:e00567
8. Baker C. Double-blind evaluation of flunarizine and placebo in the prophylactic treatment of migraine. *Headache*. 1987;27:288
9. Balbin JE, Nerenberg R, Baratloo A et al. Intravenous fluids for migraine: a post hoc analysis of clinical trial data. *Am J Emerg Med*. 2016;34:713-6
10. Bánk J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache*. 1994;34:476-8
11. Bar-Oz B, Clementi M, Di Giantonio E et al. Metamizol (dipyrone, opalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;119:176-9
12. Bates D, Ashford E, Dawson R et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology*. 1994;44:1587-92
13. Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D et al. Paracetamol use during pregnancy - a call for precautionary action. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:757-66
14. Berger A, Bloudek LM, Varon SF et al. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract*. 2012;12:541-9
15. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metamizol (dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache - a placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2001;21:90-5
16. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ et al. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache*. 2002;42(9):862-71
17. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015;14:1081-90
18. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015;14:1091-1100
19. Blumenfeld AM, Goadsby PJ, Dodick DW et al. Efficacy of ubrogepant based on prior exposure and response to triptans: A post hoc analysis. *Headache*. 2021;61:422-9
20. Bonfert M, Straube A, Schroeder AS et al. Primary headache in children and adolescents: update on pharmacotherapy of migraine and tension-type headache. *Neuropediatrics*. 2013;44:3-19
21. Bono G, Manzoni GC, Martucci N et al. Flunarizine in common migraine: Italian cooperative trial. II. Long-term follow-up. *Cephalalgia*. 1985;5 Suppl 2:155-8
22. Brandes J, Saper J, Diamond M et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:965-73
23. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1443-54
24. Bulut S, Berilgen MS, Baran A et al. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;107:44-8
25. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*. 2000;123 (Pt 8):1703-9
26. Cady RK, Freitag FG, Mathew NT et al. Allodynia-associated symptoms, pain intensity and time to treatment: predicting treatment response in acute migraine intervention. *Headache*. 2009;49:350-63
27. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache*. 2015;55 Suppl 4:221-35
28. Camporeale A, Kudrow D, Sides R et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. *BMC Neurol*. 2018;18:188
29. Centonze V, Tesaro P, Magrone D et al. Efficacy and tolerability of flunarizine in the prophylaxis of migraine. *Cephalalgia*. 1985;2:163-8
30. Charlesworth BR, Dowson AJ, Purdy A et al. Speed of onset and efficacy of zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study versus zolmitriptan tablet. *CNS Drugs*. 2003;17:653-67
31. Cheung JR, Erlich DR. Galcanezumab (Emgality) for migraine and cluster headaches. *Am Fam Physician*. 2020;101:502-3
32. Chilson CN, Brown SJ. Role of botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of migraine headaches. *Ann Pharmacother*. 2005;39:2081-5
33. Cohen F, Yuan H, Silberstein SD. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-targeted monoclonal antibodies and antagonists in migraine: Current Evidence and Rationale. *Bio-Drugs*. 2022;36:341-58
34. Cohen JM, Thompson S, Patterson-Lomba O et al. Real-world reductions in migraine and headache days for patients with chronic and episodic migraine initiating Fremanezumab in the US (4171). *Neurology*. 2021;96:4171
35. Colman I, Brown MD, Innes GD et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2004;329:1369-73
36. Couch JR. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2011;51:33-51
37. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol*. 1979;36:695-9
38. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:737-45
39. Croop R, Lipton RB, Kudrow D et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397:51-60
40. Cunningham M, Ephross S, Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? *Headache*. 2009;49:1414-22
41. Defalco AP, Lazim R, Cope NE. Rimegepant Orally Disintegrating Tablet for Acute Migraine Treatment: a review. *Ann Pharmacother*. 2021;55:650-7
42. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (intranasal route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD009663
43. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD008615
44. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (rectal route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD009664
45. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD009665
46. Detke H, Et. Al. One-year treatment with Galcanezumab in patients with chronic migraine: results from the open-label phase of the REGAIN study (P2.10-010). *Neurology*. 2019;92
47. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91:e2211-e2221
48. Diamond S, Freitag FG. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache Quarterly Current Treatment and Research*. 1993;4:169-72
49. Diener H-C, Gaul C, Kropp P et al. Therapie

- der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://go.sn.pub/PoK967> (Zugriff am 26.9.2022)
50. Diener H, Matias-Guiu J, Hartung E et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia*. 2002;22(3):209-21
  51. Diener HC. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. a double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. The ASASUMAMIG Study Group. *Cephalalgia*. 1999;19:581-8; discussion 542
  52. Diener HC. Flunarizine for migraine prophylaxis. In: Diener HC (ed) *Drug treatment of migraine and other headaches*. Basel: Karger; 2000. p. 269-78
  53. Diener HC, Agosti R, Allais G et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6:1054-62
  54. Diener HC, For the Asasumamig Study Group. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. a double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study. *Cephalalgia*. 1999;19:581-8
  55. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L et al. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia*. 2005;25:776-87
  56. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlföf C et al. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*. 2004;251:943-50
  57. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al. ARISE: a Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38:1026-37
  58. Dodick DW, Freitag F, Banks J et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther*. 2009;31:542-59
  59. Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia*. 2020;40:935-48
  60. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:1100-7
  61. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 13:885-892
  62. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J et al. Ubrogapant for the Treatment of Migraine. *N Engl J Med*. 2019;381:2230-41
  63. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: a randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia*. 2019;39:1075-85
  64. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1999-2008
  65. Dowson AJ, Massiou H, Lainez JM et al. Almotriptan improves response rates when treatment is within 1 hour of migraine onset. *Headache*. 2004;44:318-322
  66. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K et al. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:338-50
  67. Erdal H, Holst L, Heitmann K et al. Antiemetic treatment of hyperemesis gravidarum in 1,064 Norwegian women and the impact of European warning on metoclopramide: a retrospective cohort study 2002-2019. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22:464
  68. Evers S. The efficacy of triptans in childhood and adolescence migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:342
  69. Faust E, Pivneva I, Yang K et al. Real-world treatment profiles, clinical outcomes, and healthcare resource utilization of patients with migraine prescribed erenumab: a multicenter chart-review study of US headache centers. *Neurol Ther*. 2021;10:293-306
  70. Ferrari M. How to assess and compare success rates in terms of response and recurrence. *Cephalalgia*. 1999;19:2-8
  71. Ferrari MD, Diener HC, Ning X et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1030-40
  72. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI et al. Triptans (serotonin, 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 2002;22:633-58
  73. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub>) agonists in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358:1668-75
  74. Frank F, Ulmer H, Sidoroff V et al. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2021;41:1222-39
  75. Freitag F, Collins S, Carlson H et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002;58:1652-59
  76. Freitag F, Tolebeyan A, Sivakumar D. CGRP monoclonal antibodies along with CGRP receptor antagonists are safe and effective together and compared to standard of care. In: *Headache*. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2021. p. 113
  77. Frerichs LM, Friedman DI. Galcanezumab for the prevention of migraine. *Pain Manag*. 2021;11:101-12
  78. Gawel M, Kreeft J, Simard D et al. Flunarizine in the treatment of migraine with and without aura. *Canadian J Neurol Sci*. 1993;20:554
  79. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M et al. Trial of Galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *N Engl J Med*. 2019;381:132-41
  80. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al. A controlled trial of Erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:2123-32
  81. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al. One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: Results of the STRIVE study. *Neurology*. 2020;95:e469-e479
  82. Goadsby PJ, Reuter U, Lanteri-Minet M et al. Long-term efficacy and safety of Erenumab: results from 64 weeks of the LIBERTY study. *Neurology*. 2021;96(22):e2724-35
  83. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study. *Neurology*. 2020;95:e2487-e2499
  84. Goadsby PJ, Wietcha LA, Dennehy EB et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*. 2019;142:1894-1904
  85. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G et al. Early vs. non-early intervention in acute migraine-Act when Mild (AwM): A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia*. 2008;28:383-91
  86. Göbel CH, Heinze A, Karstedt S et al. First report of symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE or Baboon syndrome) after Erenumab application for migraine prevention. *Pain Ther*. 2022; doi: 10.1007/s40122-022-00417-6
  87. Göbel H. Objective headache classification on the computer according to the international headache society. In: Olesen J (ed) *Headache Classification and Epidemiology*. New York: Raven; 1994. p. 55-62
  88. Göbel H, Frank B, Heinze A et al. Zeitgemäße ärztliche Verlaufs- und Erfolgskontrolle mit der Migräne-App. *Schmerzmedizin*. 2020;36:28-36
  89. Göbel H, Frank B, Heinze A et al. Gesundheitsverhalten von Migräne- und Kopfschmerzpatienten bei digitaler Therapiebegleitung mit der Migräne-App [Healthcare behavior of migraine and headache patients when treatment is accompanied by the digital migraine app]. *Schmerz*. 2019;33:147-55
  90. Göbel H, Heinze A, Niederberger U et al. Efficacy of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Cephalalgia*. 2004;24:888-93
  91. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR et al.

- Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. *Headache*. 2005;45:973-82
92. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache*. 2006;46:444-53
  93. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT et al. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1127-32
  94. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders ICHD-3, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211
  95. Hedayat M, Nazarbaghi S, Heidari M et al. Venlafaxine can reduce the migraine attacks as well as amitriptyline: A noninferiority randomized trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022;214:107151
  96. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C et al. Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. *BMJ Open*. 2019;9:e027953
  97. Hershey AD, Powers SW, Coffey CS et al. Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP) study: a double-blinded, placebo-controlled, comparative effectiveness study of amitriptyline, topiramate, and placebo in the prevention of childhood and adolescent migraine. *Headache*. 2013;53:799-816
  98. Hirata K, Takeshima T, Sakai F et al. A long-term open-label safety study of galcanezumab in Japanese patients with migraine. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20:721-33
  99. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*. 1991;31:333-40
  100. Hou M, Liu H, Li Y et al. Efficacy of triptans for the treatment of acute migraines: a quantitative comparison based on the dose-effect and time-course characteristics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75:1369-78
  101. Huppert D, Strupp M, Muckter H et al. Which medication do I need to manage dizzy patients? *Acta oto-laryngologica*. 2011;131:228-41
  102. Iannone LF, Fattori D, Benemei S et al. Predictors of sustained response and effects of the discontinuation of anti-calcitonin gene related peptide antibodies and reinitiation in resistant chronic migraine. *Eur J Neurol*. 2022;29(5):1505-13
  103. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R et al. A Comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS One*. 2015;10:e0130733
  104. Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:e0212785
  105. Johnston K, Harris L, Powell L et al. Monthly migraine days, tablet utilization, and quality of life associated with Rimegepant - post hoc results from an open label safety study (BHV3000-201). *J Headache Pain*. 2022;23:10
  106. Kalita J, Bhoi SK, Misra UK. Amitriptyline vs divalproate in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand*. 2013;128:65-72
  107. Kalita J, Kumar S, Singh VK et al. A randomized controlled trial of high rate rTMS versus rTMS and Amitriptyline in chronic migraine. *Pain Physician*. 2021;24:E733-e741
  108. Kanaan S, Hettie G, Loder E et al. Real-world effectiveness and tolerability of erenumab: a retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2020;40:1511-22
  109. Keskinbora K, Aydinli I. A double-blind randomized controlled trial of topiramate and amitriptyline either alone or in combination for the prevention of migraine. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110:979-84
  110. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;Cd008041
  111. Klapper J, On Behalf of the Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis Study Group. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia*. 1997;17:103-8
  112. Knight YE, Edvinsson L, Goadsby PJ. 4991W93 inhibits release of calcitonin gene-related peptide in the cat but only at doses with 5HT(1B/1D) receptor agonist activity? *Neuropharmacology*. 2001;40:520-5
  113. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018;91:e2222-e2232
  114. Lambru G, Hill B, Murphy M et al. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain*. 2020;21:61
  115. Lampl C, Huber G, Adl J et al. Two different doses of amitriptyline ER in the prophylaxis of migraine: long-term results and predictive factors. *Eur J Neurol*. 2009;16:943-8
  116. Lanteri-Minet M, Diaz-Insa S, Leone M et al. Efficacy of almotriptan in early intervention for treatment of acute migraine in a primary care setting: the START study. *Int J Clin Pract*. 2010;64:936-43
  117. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E et al. Erenumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Drugs*. 2019;79:417-31
  118. Lecchi M, D'Alonzo L, Negro A et al. Pharmacokinetics and safety of a new aspirin formulation for the acute treatment of primary headaches. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2014;10:1381-95
  119. Leinisch E, Evers S, Kaempfe N et al. Evaluation of the efficacy of intravenous acetaminophen in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled parallel group multicenter study. *Pain*. 2005;117:396-400
  120. Lipton RB, Cohen JM, Galic M et al. Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: subgroup analysis of the randomized HALO CM study. *Headache*. 2021;61:662-72
  121. Lipton RB, Croop R, Stock EG et al. Rimegepant, an oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med*. 2019;381:142-9
  122. Lipton RB, Dodick DW, Adelman JU et al. Consistency of response to sumatriptan/naprofen sodium in a placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia*. 2009;29:826-36
  123. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J et al. Effect of Ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:1887-98
  124. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020;94:e1365-e1377
  125. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Jr. et al. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol*. 1998;55:210-7
  126. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. *CNS Drugs*. 2003;17:1-7
  127. Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelim®) in migraine. *Headache*. 1981;21:235-9
  128. Maiti R, Mishra A, Puliappadamb HM et al. Efficacy and safety of Lasmiditan for acute treatment of migraine in Adults: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2021;61:1534-44
  129. Manzoni GC, Bono G, Sacquegna T et al. Flunarizine in common migraine: italian cooperative trial. I. Short-term results and responders' definition. *Cephalalgia*. 1985;5 Suppl 2:149-53
  130. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O et al. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache*. 2015;55:490-501
  131. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D et al. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*. 2014;34:114-25
  132. May A. New insights into headache: an update on functional and structural imaging findings. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:199-209
  133. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ et al. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *European journal of pain*. (London, England) 2015;19:1213-23
  134. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S et al. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD010794
  135. Moreno-Ajona D, Chan C, Villar-Martinez MD et al. Targeting CGRP and 5-HT1F receptors for the acute therapy of migraine: a literature review. *Headache*. 2019;59 Suppl 2:3-19
  136. Mulleners WM, Kim BK, Lainez MJA et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled,

- phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:814-25
137. Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Headache.* 2010;50:563-75
138. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 B5 for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med.* 2004;350:1104-10
139. Olesen J, Diener HC, Schoenen J et al. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol.* 2004;11:671-7
140. Ornello R, Guerzoni S, Baraldi C et al. Sustained response to onabotulinumtoxin A in patients with chronic migraine: real-life data. *J Headache Pain.* 2020;21:40
141. Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD et al. Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: a multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia.* 2022;42:291-301
142. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E et al. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache.* 2005;45:144-52
143. Parikh SK, Burkett JG, Silberstein SD. A comprehensive overview and safety evaluation of fremanezumab as a preventive therapy for migraine. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19:537-43
144. Patel R, Sushko K, Van Den Anker J et al. Long-term safety of prenatal and neonatal exposure to Paracetamol: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19
145. Pellesi L, Do TP, Ashina H et al. Dual therapy with anti-CGRP monoclonal antibodies and botulinum toxin for migraine prevention: is there a rationale? *Headache.* 2020;60:1056-65
146. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;Cd008039
147. Rampello L, Alvano A, Chiechio S et al. Evaluation of the prophylactic efficacy of amitriptyline and citalopram, alone or in combination, in patients with comorbidity of depression, migraine, and tension-type headache. *Neuropsychobiology.* 2004;50:322-8
148. Ray JC, Allen P, Bacsí A et al. Inflammatory complications of CGRP monoclonal antibodies: a case series. *J Headache Pain.* 2021;22:121
149. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia.* 2022;42:108-18
150. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet.* 2018;392:2280-7
151. Reuter U, Israel H, Neeb L. The pharmacological profile and clinical prospects of the oral 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8:46-54
152. Reuter U, Lucas C, Dolezil D et al. Galcanezumab in patients with multiple previous migraine preventive medication category failures: results from the open-label period of the CONQUER trial. *Adv Ther.* 2021;38:5465-83
153. Robblee J, Devick KL, Mendez N et al. Real-world patient experience with Erenumab for the preventive treatment of migraine. *Headache.* 2020;60:2014-25
154. Saguil A, Herness J. Aspirin with or without antiemetic for acute migraine headaches in adults. *American family physician.* 2014;89:176-7
155. Sakai F, Ozeki A, Skljarevski V. Efficacy and safety of galcanezumab for prevention of migraine headache in Japanese patients with episodic migraine: A phase 2 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2020;Reports 3
156. Sakai F, Suzuki N, Kim BK et al. Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache.* 2021;61:1102-11
157. Sakai F, Suzuki N, Ning X et al. Long-term safety and tolerability of Fremanezumab for migraine preventive treatment in Japanese outpatients: a multicenter, randomized, open-label study. *Drug Saf.* 2021;44:1355-64
158. Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y et al. A randomized phase 2 study of Erenumab for the prevention of episodic migraine in Japanese adults. *Headache.* 2019;59:1731-42
159. Saldanha IJ, Cao W, Bhuma MR et al. Management of primary headaches during pregnancy, postpartum, and breastfeeding: a systematic review. *Headache.* 2021;61:11-43
160. Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache.* 2003;43:729-33
161. Selvi-Sabater P, Carvajal-Sanchez MA, Carrera-Hueso FJ. Two possible cases of erenumab-induced xerostomia. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47:824-5
162. Shuhendler AJ, Lee S, Siu M et al. Efficacy of botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine headaches: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pharmacotherapy.* 2009;29:784-91
163. Silberstein S, Diamond M, Hindiyyeh NA et al. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study. *J Headache Pain.* 2020;21:120
164. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain.* 2020;21:114
165. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med.* 2017;377:2113-22
166. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2007;47:170-80
167. Silberstein SP, Goadsby PB. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia.* 2002;22:491-512
168. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2018;38:1442-54
169. Smith TR, Janelidze M, Chakhava G et al. Eptinezumab for the prevention of episodic migraine: sustained effect through 1 year of treatment in the PROMISE-1 Study. *Clin Ther.* 2020;42:2254-65 e2253
170. Sorensen PS, Hansen K, Olesen J. A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia.* 1986;6:7-14
171. Sorensen PS, Hansen K, Olesen J. A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia.* 1986;6:7-14
172. Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJK et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache.* 1991;31:650-657
173. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q et al. Evaluation of Galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018;75:1080-8
174. Stiell IG, Dufour DG, Moher D et al. Methotrimeprazine versus meperidine and dimenhydrinate in the treatment of severe migraine: a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med.* 1991;20:1201-5
175. Sun H, Dodick DW, Silberstein S et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:382-90
176. Tadokoro-Cuccaro R, Fisher BG, Thankamony A et al. Maternal Paracetamol intake during pregnancy-impacts on offspring reproductive development. *Front Toxicol.* 2022;4:884704
177. Takeshima T, Sakai F, Hirata K et al. Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients: Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache.* 2021;61:927-35
178. Tepper SJ, Ashina M, Reuter U et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: Results from a 52-week, open-label extension study. *Cephalalgia.* 2020;40:543-53
179. Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks--a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia.* 1993;13:238-244
180. Thorlund K, Mills EJ, Wu P et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia.* 2014;34:258-67

181. Thorlund K, Toor K, Wu P et al. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: a network meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017;37:965-78
182. Tullo V, Valguarnera F, Barbanti P et al. Comparison of frovatriptan plus dexketoprofen (25 mg or 37.5 mg) with frovatriptan alone in the treatment of migraine attacks with or without aura: a randomized study. *Cephalalgia*. 2014;34:434-45
183. Tulunay FC, Ergun H, Gulmez SE et al. The efficacy and safety of dipyrone (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study. *Funct Neurol*. 2004;19:197-202
184. Van De Ven LLM, Franke CL, Koehler PJ et al. Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 1997;17:596-9
185. Vanderpluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M et al. Acute treatments for episodic migraine in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2021;325:2357-69
186. Vernieri F, Brunelli N, Messina R et al. Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. *J Headache Pain*. 2021;22:154
187. Vila-Pueyo M, Page K, Murdock PR et al. The selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan inhibits trigeminal nociceptive processing: Implications for migraine and cluster headache. *Br J Pharmacol*. 2021;179(3):358-70
188. Villar-Martinez MD, Moreno-Ajona D, Goadsby PJ. Eptinezumab for the preventive treatment of migraine. *Pain Manag*. 2021;11:113-21
189. Wang SJ, Roxas AA, Jr., Saravia B et al. Randomised, controlled trial of erenumab for the prevention of episodic migraine in patients from Asia, the Middle East, and Latin America: The EMPOwER study. *Cephalalgia*. 2021;41:1285-97
190. Welch KMA, Mathew NT, Stone P et al. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia*. 2000;20:687-95
191. Winner PK, Mcallister P, Chakhava G et al. Effects of intravenous Eptinezumab vs placebo on headache pain and most bothersome symptom when initiated during a migraine attack: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:2348-56
192. Woldeamanuel YW, Rapoport AM, Cowan RP. The place of corticosteroids in migraine attack management: A 65-year systematic review with pooled analysis and critical appraisal. *Cephalalgia*. 2015;35:996-1024
193. Wood ME, Frazier JA, Nordeng HM et al. Prenatal triptan exposure and parent-reported early childhood neurodevelopmental outcomes: an application of propensity score calibration to adjust for unmeasured confounding by migraine severity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25:493-502
194. Wörz R, Reinhardt-Benmalek B, Foh M et al. Prevention of migraine using bisoprolol. Results of a double-blind study versus metoprolol. *Fortschr Med*. 1992;110:268-72
195. Wörz R, Reinhardt-Benmalek B, Grottemeyer KH et al. Bisoprolol and metoprolol in the prophylactic treatment of migraine with and without aura - a randomized double-blind cross-over multicenter study. *Cephalalgia*. 1991;11 Suppl 11:152-3
196. Xu H, Han W, Wang J et al. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *J Headache Pain*. 2016;17:113
197. Zafeiri A, Raja EA, Mitchell RT et al. Maternal over-the-counter analgesics use during pregnancy and adverse perinatal outcomes: cohort study of 151 141 singleton pregnancies. *BMJ Open*. 2022;12:e048092
198. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS et al. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol*. 1987;44:486-9