Gemeinsame Prüfungseinrichtungen Baden-Württemberg

Migräne - Konsentierte Kriterien zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit der medikamentösen Therapie für Erwachsene

Arzneimitteltherapien, die den Vorgaben dieses Therapieleitfadens entsprechen und deren kostengünstige Präparateauswahl, Indikationsstellung, Kontrolle und notwendige Dauer patientenbezogen durch ausreichende Dokumentation nachgewiesen werden, gelten in der Regel als wirtschaftlich.

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit. Falls ein geschlechtsspezifischer Bezug hergestellt werden muss, wird in geeigneter Form an der entsprechenden Stelle darauf hingewiesen.

INHALT

1 Einführung 3

2 Medikamentöse Akuttherapie 3
2.1 Analgetika 4
2.2 5-HT$_{1B/1D}$-Agonisten (Triptane) 5
2.3 Gepante 6
2.3.1 Atogepant (AQUIPTA®) 7
2.3.2 Rimegepant (VYDURA®) 7
2.4 Mutterkornalkaloide 8
2.5 Antiemetika 8
2.6 Kombinationsarzneimittel 9

3 Medikamentöse Migräneprophylaxe 9
3.1 Indikation zur medikamentösen Migräneprophylaxe und Therapieziele 9
3.2 Konventionelle Migräneprophylaktika 10
3.2.1 Betablocker (Metoprolol, Propranolol) 10
3.2.2 Amitriptylin 11
3.2.3 Flunarizin 11
3.2.4 Topiramat 12
3.2.5 Onabotulinumtoxin A 13
3.2.6 Valproinsäure 13
3.3 Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor 14
3.3.1 Erenumab (Aimovig®) 17
3.3.2 Eptinezumab (VYEPTI®) 18
3.3.3 Fremanezumab (AJOVY®) 19
3.3.4 Galcanezumab (Emgality®) 20
3.4 Gepante 21
3.4.1 Atogepant (AQUIPTA®) 22
3.4.2 Rimegepant (VYDURA®) 22

4 Dauer der Migräneprophylaxe 23

5 Besonderheiten bei der Therapie bei Schwangerschaft/Stillzeit/gebärfähiges Alter 24

6 Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung 25

LITERATUR 28

1 Einführung

Migräne ist mit einer Prävalenz von 20 % bei Frauen und 8 % bei Männern eine häufige Erkrankung. Sie stellt eine der häufigsten Kopfschmerzformen dar. Die 1-Jahres-Prävalenz der Migräne liegt zwischen 10 und 15 % [1]. Zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr ist die Prävalenz einer Migräne am höchsten. Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer [2]. Laut der „Global Burden of Disease Study“ [3, 4] ist die Migräne noch vor dem Schlaganfall die führende neurologische Ursache für verlorene Lebensjahre (gemessen als DALYs = Disability-Adjusted-Life-Years) und die häufigste Ursache für eine Behinderung bei unter 50-Jährigen [5]. Epidemiologische Studien legen für Deutschland eine Diskrepanz zwischen Bedarf und Therapie mit Migräneprophylaktika nahe. So betrug nach der epidemiologischen OVERCOME-Studie (EU) basierend auf den Daten von über 20.000 Erwachsenen in Deutschland und Spanien, der Anteil derer, die aufgrund Häufigkeit und Schwere der Migräne für eine Prophylaxe geeignet waren, 13,2 %, davon erhielten 73,9 % zum Zeitpunkt der Studie jedoch keine medikamentöse Prophylaxe [6].
Bei der Migräne kommt es zu Attacken heftiger, häufig einseitiger pulsierend-pochender Kopfschmerzen, die bei körperlicher Betätigung an Intensität zunehmen [1]. Fast immer sind die Attacken mit Appetitlosigkeit verbunden, Übelkeit liegt in 80 % der Fälle vor, Lichtscheu in 60 %. Auch Lärmempfindlichkeit, Erbrechen und Aversionen gegen bestimmte Gerüche können vorkommen. Pathophysiologische Grundlage der Migräne ist nach heutigem Verständnis maßgeblich eine neurovaskuläre Störung, die das Ganglion trigeminale involviert und im Rahmen derer es zu einer intrakraniellen Vasodilatation kommt, die vorrangig durch Freisetzung des Neuropeptids CGRP (Calcitonin Gene-related Peptide) vermittelt wird [2].

Der vorliegende Leitfaden gibt einen aktuellen Überblick für eine rationale Migränetherapie, inklusive der neuen und kostenintensiven Therapieoptionen, unter dem Aspekt des Wirtschaftlichkeitsgebots nach §12 SGB V.
Insbesondere sind hierbei die seit 2018 verfügbaren Antikörper gegen CGRP oder dessen Rezeptor zur Prophylaxebehandlung der Migräne zu nennen. Aufgrund der deutlich höheren Therapiekosten dieser Arzneimittel ist eine sorgfältige Kosten-Nutzen-Abwägung in jedem Einzelfall unter Berücksichtigung bereits langjährig etablierter kostengünstiger Wirkstoffe notwendig. Die Verordnungszahlen von CGRP-Antagonisten steigen seit 2018 stetig an [2]. Darüber hinaus sind seit 2025 mit Atogepant und Rimegepant weitere kostenintensive Therapieoptionen aus der neuen Wirkstoffgruppe der Gepante verfügbar.

2 Medikamentöse Akuttherapie

Als Kriterien für eine erfolgreiche Therapie des akuten Migräneanfalls gelten Schmerzfreiheit bzw. die deutliche Besserung von Kopfschmerzen zwei Stunden nach Medikamenteneinnahme, eine reproduzierbare Wirkung bei zwei bis drei Migräneattacken sowie eine gute Verträglichkeit.

Leichte Migräneanfälle sind mit den zugelassenen rezeptfreien Analgetika gut zu beeinflussen. Triptane (5-$HT_{1B/1D}$ Rezeptoragonisten) sind Arzneistoffe der Wahl bei mittelschweren bis schweren Migräneattacken, falls diese nicht oder nicht ausreichend auf eine Therapie mit Analgetika bzw. COX-Inhibitoren (nichtsteroidale Antirheumatika, NSAR) ansprechen. Bei unzureichender Wirkung eines Triptans kann dieses mit einem schnell wirksamen NSAR kombiniert werden [2].
Zu beachten ist die Schwelle für die Entstehung von Kopfschmerzen durch Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln. Diese liegt für Triptane und Kombinationsanalgetika bei ≥ 10 Einnahmetagen/Monat und für Monoanalgetika bei ≥ 15 Einnahmetagen/Monat [2]. Ein häufigerer Einsatz entsprechender Arzneimittel ist medizinisch nicht indiziert und bei Verordnung von rezeptpflichtigen Präparaten als unwirtschaftlich zu bewerten.

2.1 Analgetika

Verschreibungsfreie Analgetika (OTC- Präparate)

Analgetika wie nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und nichtsaure Antipyretika sind bei der Behandlung von akuten Migräneattacken wirksam und kommen bei leichten bis mittelschweren Migräneattacken zum Einsatz. Im Hinblick auf das Wirtschaftlichkeitsgebot sind diese Wirkstoffe in der Regel als verschreibungsfreie Arzneimittel nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig und daher von den Versicherten selbst zu tragen.

- Am besten belegt ist die Wirkung für Acetylsalicylsäure und Ibuprofen [1,7].
- Paracetamol stellt bei Kontraindikation gegenüber NSAR, sowie bei Schwangerschaft und Stillzeit eine Alternative dar.

Verschreibungspflichtige Analgetika

In der Regel sind verschreibungspflichtige Analgetika zur Behandlung der akuten Migräne aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebotes nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen zu verordnen. Allenfalls besitzen einige wenige Vertreter eine sehr enge Indikation für einen wirtschaftlichen Einsatz.

- Die verschreibungspflichtigen Dosierungen einiger Analgetika-Monopräparate (z.B. Ibuprofen ab 600 mg/Einzeldosis, Naproxen ab 500 mg/Einzeldosis) sind nicht für die Behandlung von Migränekopfschmerzen zugelassen (keine Zulassung bei leichten bis mäßigen Schmerzen). Der Einsatz entsprechender hochdosierter Analgetika-Präparate bei Migräne stellt einen Off-Label-Use dar, der grundsätzlich nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erfolgen darf.
- Auch verschreibungspflichtige Analgetika mit der indikationsgerechten Zulassung Behandlung von leichten bis mäßigen Schmerzen (beispielsweise Paracetamol 500 mg, 50 St. oder einige Ibuprofen-haltige Generika in der 400 mg Dosierung) sind zur Behandlung von Migräneattacken grundsätzlich als unwirtschaftlich zu bewerten und somit nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zu verordnen (AM-RL: § 12 Absatz 11 Satz 2).

- Die verschreibungspflichtigen Diclofenac-Präparate in der 50 mg Dosierung mit Zulassung zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura bieten keinen Vorteil gegenüber OTC-Alternativen [1].
- Für verschreibungspflichtige Metamizol-haltige Präparate ergibt sich allenfalls eine sehr enge wirtschaftliche Indikation zur Behandlung von Migräneanfällen mit einhergehenden starken Schmerzen. So sind diese lediglich zur Behandlung sonstiger akuter oder chronischer starker Schmerzen zugelassen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind– demnach müssen alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft sein. Zu beachten ist das Agranulozytose-Risiko unter Metamizol.
- Auch für das ab 2025 in Deutschland erhältliche kostenintensive Arzneimittel 120 mg Celecoxib als Lösung zum Einnehmen, zugelassen für die Behandlung der akuten Migräneattacke mit oder ohne Aura bei Erwachsenen, ergibt sich keine relevante wirtschaftliche Indikation. Direkte Vergleiche mit anderen Akuttherapeutika gegen Migräne liegen bei Markteinführung in Deutschland nicht vor. Im indirekten Vergleich wird in einer der beiden Zulassungsstudien ein mit ASS und Ibuprofen vergleichbarer Effekt im Hinblick auf Schmerzfreiheit nach 2 Stunden erreicht [8, 9]. Das Präparat darf nur einmal innerhalb von 24 Stunden angewendet werden.

2.2 5-HT$_{1B/1D}$-Agonisten (Triptane)

Triptane sind selektive Serotoninrezeptoragonisten (5-HT$_{1B/1D}$) und stellen die etablierte spezifische Therapieoption zur Behandlung akuter Migräneanfälle dar. Für den Endpunkt Schmerzfreiheit nach 2 Stunden sind Triptane den üblichen Analgetika (ASS, NSAR, nichtsaure Antipyretika) überlegen. Keine Unterschiede bestehen für den Endpunkt Reduktion der Kopfschmerzen nach 2 Stunden [1].
Triptane p.o. sind Mittel der Wahl bei mittelschweren bis schweren Migräneattacken, falls diese nicht oder nicht ausreichend auf eine Therapie mit Analgetika bzw. COX-Inhibitoren (nichtsteroidale Antirheumatika, NSAR) ansprechen [2]. Die in Deutschland verfügbaren Triptane sind Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan. Sie unterscheiden sich hauptsächlich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften (Geschwindigkeit des Wirkeintritts, Wirkungsdauer, Häufigkeit des Wiederauftretens von Migräneanfällen). Der als erster zugelassener Triptan-Vertreter Sumatriptan zeichnet sich durch seine gut belegte therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit aus. Andere orale Triptane besitzen keine konsistent klinisch relevanten Vorteile, die höhere Kosten generell rechtfertigen [2]. Bei Nichtansprechen auf ein orales Triptan kann ein anderes orales Triptan versucht werden [1,10]. Intranasale Triptane (Sumatriptan nasal, Zolmitriptan nasal) sind aufgrund der höheren Kosten nur in bestimmten klinischen Situationen wirtschaftlich zu verordnen (beispielsweise bei früheinsetzender starker Übelkeit und Erbrechen während der Migräneattacke). Subkutan zu verabreichendes Sumatriptan kann in Einzelfällen erwogen werden, wenn die Wirkung verschiedener Triptane bei oraler Applikation unzureichend ist. Zu beachten sind allerdings die höhere Rate an Nebenwirkungen und die

deutlich höheren Kosten dieser Applikationsform [11]. Eine Kombinationstherapie aus den Monopräparaten Triptan und NSAR kann bei Unwirksamkeit einer Triptan-Monotherapie erwogen werden. Die schottische Leitlinie „SIGN 155 Pharmacological management of migraine, Revised 03/2023“ empfiehlt hier den Einsatz von Sumatriptan und Naproxen.

Wirkmechanismus

Über 5-HT_{1B}-Rezeptoren bewirken Triptane eine Vasokonstriktion z.B. der Meningealgefäße (van den Broek et al. 2002). Daneben hemmen sie über 5-HT_{1D}-Rezeptoren die neurogene Entzündung im Migräneanfall durch eine verminderte Freisetzung proinflammatorischer Neuropeptide aus perivaskulären Trigeminusfasern (Deleu und Hanssens 2000). Als dritte Wirkkomponente der Triptane wird eine Unterbrechung der trigeminalen Schmerztransmission zum Nucleus caudalis beschrieben. Triptane lindern auch die migränetypischen Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu und Lärmempfindlichkeit [2].

Relevante Nebenwirkungen/ empfohlene Maßnahmen

Unter der Behandlung mit Triptanen wurden sehr seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen bei Vorliegen kardialer Vorerkrankungen beobachtet, aufgrund derer die Fachinformationen diverse Anwendungsbeschränkungen beinhalten. Gemäß Fachinformation dürfen die Wirkstoffe nicht eingesetzt werden bei abgelaufenem Herzinfarkt; symptomatischer, ischämischer Herzkrankheit; Koronarspasmen, pAVK, Morbus Raynaud; mittelschwerem bis schwerem, bzw. leichtgradigem unkontrolliertem Bluthochdruck. Außerdem sollten Triptane nach Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacken, sowie Patienten mit Risikofaktoren für eine ischämische Herzerkrankung nicht gegeben werden [2].
Darüber hinaus besteht das Risiko unter der gleichzeitigen Therapie mit Triptanen und anderen serotonergen Arzneimittel, wie etwa SSRI/SNRI ein Serotonin-Syndrom zu entwickeln. Die gleichzeitige Therapie mit Ergotamin/-derivaten und MAO-Hemmern (sowie innerhalb von 2 Wochen nach Abbruch einer solchen Therapie) ist kontraindiziert.

2.3 Gepante

Beide in Deutschland verfügbaren Gepanten Atogepant und Rimegepant sind zur Behandlung von akuten Migräneanfällen zugelassen, neben der Zulassung als Migräneprophylaxe-Therapie.
In einer Netzwerkmetaanalyse mit 137 randomisierten Studien (ca. 89.000 Patienten) ist Rimegepant hinsichtlich Schmerzfreiheit nach zwei Stunden den meisten Triptanen im indirekten Vergleich signifikant unterlegen (z.B. Sumatriptan oral: Odds Ratio 0,55) [12]. Der indirekte Vergleich der Zulassungsstudien von Atogepant und Rimegepant zur Behandlung der akuten Migräne über den Brückenkomparator Placebo zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit der beiden Wirkstoffe.
Atogepant und Rimegepant wurden im Gegensatz zu Triptanen ohne Einschränkungen hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen/Risikofaktoren zugelassen. Jedoch ist die Datenlage der Gepante bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit limitiert. Patienten mit vielen kardiovaskulären

Risikofaktoren oder Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen wurden aus den Zulassungsstudien ausgeschlossen [1, 13] (siehe hierzu auch unter 3.4).

2.3.1 Atogepant (AQUIPTA®)

Indikation/ Zulassung

Atogepant ist zugelassen zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. Zudem besteht die Zulassung zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. (siehe auch unter 3.4.1)

Zur Akutbehandlung von Migräne nach Bedarf beträgt die empfohlene Dosis 60 mg Atogepant pro Tag, was auch der Tagesmaximaldosis entspricht. Die auch auf dem Markt erhältliche 10 mg Dosisstärke wird bei schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15 – 29 ml/min), terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min) und bei Komedikation mit starken CYP3A4-Hemmern (z.b. Azol-Antimykotika oder HIV-Virustatika) oder starken OATP-Inhibitoren (Inhibitoren der Organischen Anionentransport-Polypeptide z.B. Ciclosporin) empfohlen.

Frühe Nutzenbewertung.

Noch nicht abgeschlossen.

Bundesweite Praxisbesonderheit

Nein.

Weitere relevante Nebenwirkungen/ empfohlene Maßnahmen

- Häufig: Übelkeit, Verstopfung, Fatigue/Somnolenz, verminderter Appetit und Gewichtsabnahme
- Nicht empfohlen bei stark eingeschränkter Leberfunktion

2.3.2 Rimegepant (VYDURA®)

Indikation/ Zulassung

Rimegepant ist zugelassen zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. Zudem besteht die Zulassung zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben (siehe auch unter 3.4.2).

Dosierung bei Indikation Akuttherapie der Migräne: Die empfohlene Dosis beträgt 75 mg Rimegepant, bei Bedarf, einmal täglich. Die Höchstdosis pro Tag beträgt 75 mg Rimegepant.

Frühe Nutzenbewertung (Beschluss vom 20.11.2025)

Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akuttherapie zur Behandlung der Migräne-Kopfschmerzen bedürfen

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von selektiven Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) *und* nicht-steroidalen Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen)

Zusatznutzen nicht belegt. (Es liegen keine bewertbaren Daten vor)

Relevante Nebenwirkungen/ empfohlene Maßnahmen

- Gelegentlich Überempfindlichkeit, einschließlich Dyspnoe und schwerem Ausschlag
- Häufig Übelkeit.
- Nicht empfohlen bei stark eingeschränkter Leberfunktion oder bei Niereninsuffizienz (CLcr < 15 ml/min).
- Vorsicht geboten bei häufiger Anwendung bei stark eingeschränkter Nierenfunktion.
- Nicht empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder bei gleichzeitiger Anwendung mit starken oder mittelstarken CYP3A4-Induktoren.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren oder starken P-gp-Inhibitoren ist die Einnahme einer weiteren Dosis Rimegepant innerhalb von 48 Stunden zu vermeiden

2.4 Mutterkornalkaloide

Ergotamin ist zur Behandlung von Migräne-Anfallen (insbesondere sehr lange Anfälle) nur indiziert, wenn andere Therapien nicht wirksam oder nicht indiziert sind.
Vor der Einführung der Triptane waren Ergotamin und Dihydroergotamin (in Deutschland nicht mehr verfügbar) Mittel der Wahl zur Behandlung starker Migränekopfschmerzen. Sie sind jedoch den Triptanen unterlegen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen (periphere Durchblutungsstörungen mit Parästhesien, Raynaud-Syndrom, Myalgien bis hin zu ischämischen Nekrosen - Ergotismus) und sollten daher nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt werden, beispielsweise bei Unverträglichkeit gegenüber Triptanen [1].

2.5 Antiemetika

Die Antiemetika Metoclopramid und Domperidon sind u.a. zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen zugelassen und stellen eine wirksame Behandlungsoption entsprechender Symptome im Rahmen einer akuten Migräneattacke dar. Die prokinetischen und antiemetischen Arzneimittel sollten jedoch nur zur gezielten Behandlung von starker Übelkeit oder Erbrechen eingesetzt werden. Eine generelle kombinierte Gabe von Metoclopramid oder Domperidon

mit entsprechenden Akutmedikamenten (z.B. Analgetika oder Triptanen) sollte nicht erfolgen, bzw. ist in der Regel als unwirtschaftlich zu bewerten. Zwar können Metoclopramid-haltige Arzneimittel gemäß Fachinformation in Kombination mit oralen Schmerzmitteln verwendet werden, um die Resorption des Schmerzmittels bei akuter Migräne zu fördern, jedoch ist diesbezüglich darauf hinzuweisen, dass die Annahme einer besseren Resorption der Akutmedikation bei Kombination mit Metoclopramid (oder Domperidon) unzureichend belegt ist. So kommt auch ein Cochrane Review aus dem Jahr 2010 zu dem Schluss, dass die Kombination mit 10 mg Metoclopramid oral zwar die Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Migränebegleitsymptome Übelkeit und Erbrechen substanziell verbessert, die zusätzliche Gabe von Metoclopramid jedoch keinen zusätzlichen Effekt auf den Schmerz hat [1, 9].

Einige verschreibungsfreie Dimenhydrinat-haltige Arzneimittel sind zur Prophylaxe und symptomatischen Therapie von Übelkeit und Erbrechen unterschiedlicher Genese, insbesondere von Kinetosen zugelassen. In einer kontrollierten Studie hat sich Dimenhydrinat bei zusätzlicher Gabe in der akuten Migräneattacke als nicht signifikant wirksam zur Behandlung der Übelkeit erwiesen. Eine Verordnung zur Behandlung der Übelkeit im Rahmen der Migräne ist ausschließlich zu Lasten der Versicherten zulässig [1, 14].

2.6 Kombinationsarzneimittel

Gemäß Ziffer 6 der Anlage III der AM-RL des G-BA sind Analgetika, Antiphlogistika oder Antirheumatika in fixer Kombination mit anderen Wirkstoffen von der Verordnungsfähigkeit zulasten der GKV ausgeschlossen. Hiervon ausgenommene Kombinationen sind nicht zur Behandlung der akuten Migräne zugelassen [15].

Von diesem Verordnungsausschluss sind alle als Fertigarzneimittel erhältlichen Kombinationsarzneimittel mit der Zulassung zur Behandlung von akuten Migräneattacken betroffen (85 mg Sumatriptan / 500 mg Naproxen sowie 5 mg Metoclopramid und 500 mg Paracetamol).

3 Medikamentöse Migräneprophylaxe

3.1 Indikation zur medikamentösen Migräneprophylaxe und Therapieziele

Eine Migräneprophylaxe ist aufgrund empirischer Erkenntnisse indiziert, wenn bei **episodischer Migräne** drei oder mehr Anfälle pro Monat auftreten, die die Lebensqualität deutlich einschränken, eine Zunahme der Attackenfrequenz beobachtet wird, regelmäßig Migräneattacken auftreten, die länger als 72 h anhalten oder auf eine angemessene Akuttherapie nicht ausreichend ansprechen, besonders schwere Krankheitsfälle mit langanhaltenden Auren vorliegen, Schmerz- und

Migränemittel an mehr als zehn Tagen im Monat eingenommen werden müssen oder eine **chronische Migräne** vorliegt (> 3 Monate Kopfschmerzen an monatlich mindestens 15 Tagen und davon 8 Tage mit typischer Migränesymptomatik) [2].
Als Ziel einer prophylaktischen Behandlung sollen in erster Linie die Anfallshäufigkeit, die Dauer und die Schwere von Migräneanfällen reduziert werden. Maßnahmen zur Migräneprophylaxe werden in erster Linie als erfolgreich angesehen, wenn die Anzahl von Migräneattacken bei episodischer Migräne unter der Behandlung um 50 % oder mehr, bei chronischer Migräne um mindestens 30 % zurückgeht. Daneben sollen die Leistungsfähigkeit verbessert, die Arbeitsunfähigkeit vermindert und die Krankheitsprogression verlangsamt werden. Durch die Verminderung der Attackenintensität soll das Ansprechen auf die Akutmedikation verbessert werden [2]. Alternative klinisch akzeptable Kriterien sind signifikante Verbesserungen von validierten, migränespezifischen, patientenbezogenen Outcome-Messungen wie eine Reduzierung des MIDAS-Scores (Migraine Disability Assessment) um 30 % für diejenigen mit Basiswerten über 20 oder eine Reduzierung der Punktzahl beim 6-Punkte-Headache-Impact-Test (HIT-6) um mindestens 5 Punkte [1].

3.2 Konventionelle Migräneprophylaktika

Die Auswahl des initial einzusetzenden konventionellen oralen Wirkstoffs zur Migräneprophylaxe sollte primär anhand der möglichen Nebenwirkungen der oralen Wirkstoffe, etwaigen Kontraindikationen und patientenindividuellen Gegebenheiten (z.B. Komorbiditäten) getroffen werden. Die Nebenwirkungen treten häufig frühzeitig während der Eindosierungsphase auf. Ein langsames Einschleichen bei der Prophylaxe mit oralen Medikamenten kann das Risiko unerwünschter Effekte verringern. Entsprechend sollte ein Behandlungsversuch mit ausreichender Behandlungsdauer durchgeführt werden, bevor ein Therapiewechsel oder -abbruch zu erwägen ist. Die Wirksamkeit der Therapie ist innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Erreichen der Enddosis zu bewerten [1].

3.2.1 Betablocker (Metoprolol, Propranolol)

Beide Betablocker stellen im Allgemeinen eine gut verträgliche Therapieoption zur Migräneprophylaxe dar und können als Erstlinientherapeutika gemäß Zulassung eingesetzt werden.
Die Rate an psychiatrischen Nebenwirkungen (insbesondere Depression) ist laut einer umfassenden systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus dem Jahr 2021 gegenüber Placebo nicht erhöht. Lediglich Erschöpfung, Müdigkeit und Schlafstörungen traten häufiger als unter Placebo auf [16].

<u>Nebenwirkungen (Auswahl):</u>

- Häufig: Müdigkeit, Bradykardie, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, orthostatische Hypotonie, Schwindel

- Gelegentlich: Schlafstörungen, Depressive Verstimmungszustände, Obstipation, Diarrhoe
- Bronchospasmus

Kontraindikationen (Auswahl):

- Absolute KI: AV-Block II. oder III. Grades, Bradykardie, dekompensierte oder manifeste Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale, Hypotonie
- Relative KI: AV-Block I. Grades, Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerspiegeln, stark eingeschränkte Leberfunktion

3.2.2 Amitriptylin

Amitriptylin ist in der Prophylaxe der Migräne wirksam und hat eine vergleichbare Wirkung wie Topiramat [1]. Die beste Wirkung bestand nach der Einnahme über 4 Monate, entscheidend ist daher eine entsprechend lange Therapie [1].

Nebenwirkungen (Auswahl):

- Sehr häufig: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel, Obstipation, Übelkeit, Orthostatische Hypotonie, Gewichtszunahme
- Häufig: Libido vermindert, Erektionsstörung

Kontraindikationen (Auswahl):

- Absolute KI: Kürzlich zurückliegender Herzinfarkt, Herzblock jeglichen Grades oder Herzrhythmusstörung und Koronarinsuffizienz, Schwere Lebererkrankung
- Relative KI: Hyperthyreose oder Behandlung mit Schilddrüsen-Arzneimitteln, Prostatahypertrophie, Krampfleiden, Verlängerung QT-Intervall beachten, Gefahr von Glaukomattacken bei flacher Vorderkammer und engem Kammerwinkel

3.2.3 Flunarizin

Die Wirksamkeit von Flunarizin unterscheidet sich nicht von der von Metoprolol, allerdings kommt es unter der Einnahme von Flunarizin häufiger zu Nebenwirkungen (bsp. Depression, Gewichtszunahme) [1]. Das Zulassungsgebiet beschränkt sich auf die Prophylaxe einfacher und klassischer Migräne bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneanfällen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat. Nach spätestens 6 Monaten sollte die Behandlung beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder aufgenommen werden.

Nebenwirkungen (Auswahl):

- Sehr häufig: Gewichtszunahme

- Häufig: Müdigkeit, Depressionen, gastrointestinale Beschwerden
- Gelegentlich: Parkinsonismus, extrapyramidale Erkrankungen, Tremor

Kontraindikationen (Auswahl):

- Absolute KI: Depression, Vorbestehende Symptome von Morbus Parkinson oder anderen extrapyramidalen Erkrankungen, Schwangerschaft, Stillzeit

3.2.4 Topiramat

Topiramat ist gemäß Fachinformation indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Dies ist auf die im Vergleich zu anderen konventionellen Prophylaktika deutlich schlechtere Verträglichkeit und ein ausgeprägteres Nebenwirkungsprofil zurückzuführen. Eine Dosierung von mehr als 100 mg täglich geht laut einer Metaanalyse mit drei eingeschlossenen Studien nicht mit einem Wirksamkeitsgewinn einher [17]. Zur Migräneprophylaxe ist Topiramat in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert. Topiramat muss abgesetzt werden, wenn die Patientin schwanger wird oder eine Schwangerschaft plant. Eine Verordnung für Patientinnen im gebärfähigen Alter ist nur unter Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramm gemäß Fachinformation möglich. Empfohlen wird während der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Topiramat eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden. 2023 informierte hierüber ein Rote Handbrief [18].

Nebenwirkungen (Auswahl):

- Sehr häufig: Depression, Gewichtsabnahme, Parästhesien
- Häufig: kognitive Störungen, Angst, Sedierung
- Gelegentlich: Psychosen, suizidale Gedanken und Verhalten, Verlust der Libido, Verlust der Spontansprache, Bewusstseinseinschränkung, Taubheit, Hypotension, orthostatische Hypotension, Schlafstörungen, Affektverflachung
- Selten: Glaukom

Kontraindikationen (Auswahl):

- Absolute KI: Frauen im gebärfähigen Alter
- Relative KI: Depression, Überwachung auf Gewichtsverlust empfohlen, Prädisposition zur Nephrolithiasis, Augenerkrankungen in der Anamnese, bei Risiko des Auftretens einer metabolischen Azidose, Niereninsuffizienz (CLcr ≤ 70 ml/min), mäßig bis schwere Leberfunktionsstörungen

3.2.5 Onabotulinumtoxin A

Onabotulinumtoxin A ist nur zur Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben zugelassen. Es sollte in dieser Indikation nur von in der Diagnose und Therapie chronischer Kopfschmerzen erfahrenen Neurologen oder unter deren Aufsicht eingesetzt werden. Eine prophylaktische Therapie bei der episodischen Migräne stellt einen Off-Label-Use dar [1].

Nebenwirkungen (Auswahl):

- Häufig: Kopfschmerzen, Migräne einschließlich Verschlimmerung der Migräne, Gesichtsparese, Pruritus, Ausschlag, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems

3.2.6 Valproinsäure

Valproinsäure ist nicht zur Migräneprophylaxe zugelassen. Eine Off-Label-Behandlung zur Migräneprophylaxe darf gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie nur erfolgen, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist (inkl. CGRP-Antikörper und Gepante). Die Verordnung und Überwachung der Therapie darf nur durch Fachärztinnen und Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen. Demnach ist Valproinsäure nur noch ein absolutes Reservepräparat zur Prophylaxe der Migräne [19]. Valproat darf Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter aufgrund des hohen teratogenen Potentials nur unter Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramm gemäß Fachinformation verschrieben und abgegeben werden. Bereits 2018 informierte hierüber ein Rote Handbrief [20]. Auch Männer sollen während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung, eine zuverlässige Empfängnisverhütung für sich und ihre Partnerin anwenden. Diesbezüglich informierte ein Rote Handbrief Anfang 2024 [21].
Wichtig: Gemäß aktueller Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie haben derzeit **keine** pharmazeutischen Unternehmer für ihre valproinsäurehaltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers). Eine Verordnung zur prophylaktischen Behandlung der Migräne zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung ist somit nur noch dann möglich, wenn die Voraussetzung gemäß BSG-Urteil vom 19.03.2002 - B 1 KR 37/00 R erfüllt werden. Hiervon ist in aller Regel nicht auszugehen.

Nebenwirkungen (Auswahl):

- Sehr häufig: Tremor

- Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, extrapyramidale Störungen (z.T. irreversibel), Verwirrtheitszustände, Halluzinationen, Hörverlust (reversibel und irreversibel), Stomatitis, Gewichtszunahme /-abnahme
- Gelegentlich: Hautausschlag; Haarausfall

Kontraindikationen (Auswahl):

- Absolute KI: Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese, Pankreasfunktionsstörungen, Blutgerinnungsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekte), Frauen im gebärfähigen Alter

3.3 Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor

Antikörper gegen das Neuropeptid Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) oder dessen Rezeptor stellen neue therapeutische Optionen zur Prophylaxe der episodischen und chronischen Migräne dar. Die in Deutschland verfügbaren Wirkstoffe sind Erenumab, Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab. Erenumab bindet antagonistisch an den CGRP-Rezeptor, während Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab direkt an das Neuropeptid CGRP binden und dessen Bindung an den CGRP-Rezeptor hindern.
CGRP spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Migräne, da es an der Übertragung von Schmerzsignalen und der Gefäßerweiterung beteiligt ist. Während Migräneattacken ist die Konzentration von CGRP im Blut erhöht, bei chronischer Migräne auch zwischen den Anfällen. Die Bindung des vasoaktiven Neuropeptids CGRP an die CGRP-Rezeptoren verursacht eine Vasodilatation und gleichzeitig Sensibilisierung von Schmerz- und Dehnungsrezeptoren in den Blutgefäßwänden.
Studien belegen die Wirksamkeit der Antikörper bei episodischer und chronischer Migräne [22, 23]. Ob einer der monoklonalen Antikörper den anderen hinsichtlich Wirksamkeit oder Verträglichkeit überlegen ist, lässt die aktuelle Datenlage derzeit noch offen, denn es fehlen vergleichende Head-to-Head-Studien. Laut der aktuellen Leitlinie „Therapie der Migräneattacken und Prophylaxe der Migräne) zeigen durchgeführte Metaanalysen keine Unterschiede in der Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper [1]. Die durchschnittliche Reduktion der Migränetage pro Monat liegt im Vergleich zu Placebo zwischen 2,7 und 2,4. Die 50 %-Responderraten liegen für die monoklonalen Antikörper nach 3–6 Monaten zwischen 30 und 62 %. Die 50 %-Responderraten für Placebo liegen zwischen 17 und 38 %.
In einer systematischen Übersichtsarbeit wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit der CGRP-Antikörper mit den konventionellen Migräneprophylaktika verglichen. Nach Analyse von insgesamt 67 Studien (21 für CGRP Antikörper und 46 für die klassischen Migräneprophylaktika) zeigte sich eine Reduktion der mittleren Migränetage von 0,9 bis 2,2, wobei die höchste Reduktion für die CGRP Antikörper gezeigt wurde. Die Validität einer solchen vergleichenden Betrachtung ist laut aktueller S1 Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ aufgrund der

unterschiedlichen Populationsgrößen in den einzelnen Studien kritisch zu bewerten. Bezüglich der Nebenwirkungsrate waren die Antikörper überlegen [1].

Die HER-MES-Studie ist die aktuell einzige direkte Vergleichsstudie eines CGRP(-Rezeptor) -Antikörpers mit einem konventionellen Migräneprophylaktikum. Es wurden 777 Patienten mit Migräne an ≥ 4 Tagen pro Monat 1: 1 in zwei Behandlungsgruppen randomisiert (Erenumab 70 oder 140 mg bzw. Topiramat 50–100 mg). Primärer Endpunkt war das Absetzen der Medikation aufgrund von Nebenwirkungen in der 24-wöchigen doppelblinden Phase. Die Rate an Therapieabbrüchen war in der Erenumab-Gruppe signifikant geringer als in der Topiramat-Gruppe (10,6 % vs. 38,9 %; OR 0,19; p < 0,001). Der sekundäre Endpunkt, der Anteil Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der monatlichen Migräneattacken, wurde von signifikant mehr Patienten unter Erenumab erreicht, verglichen zu Topiramat (55,4 % vs. 31,2 %, OR 2,76; p < 0,001) [1].
Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wurde für Erenumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Migräneprophylaxe mit Topiramat festgestellt. Kritisch zu hinterfragen sei laut AVR 2025 jedoch, ob mit Topiramat der bestmögliche Komparator gewählt wurde und ob das Studienprotokoll das klinisch übliche Vorgehen adäquat widerspiegele. Insbesondere war das Aufdosierungsschema für Topiramat sehr starr vorgegeben, was die Auswahl des primären Endpunktes (Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen) fragwürdig erscheinen lässt.

CGRP-Antagonisten sind im Allgemeinen gut verträglich, die häufigsten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Einstichstelle (s.c.) und Überempfindlichkeitsreaktionen, wobei diese häufig leichten Schweregrades sind. Anaphylaktische Reaktionen treten bei den s.c. zu verabreichenden Antikörpern selten, bei dem i.v. zu verabreichenden Antikörper Eptinezumab gelegentlich auf. Das Nebenwirkungsprofil der CGRP-Antagonisten unterscheidet sich von den überwiegenden konventionellen Migräne-Prophylaktika insbesondere durch das Fehlen von neurologischen Nebenwirkungen. Für weitere ausgewählte Nebenwirkungen wird auf die Unterkapitel zu den einzelnen CGRP-Antikörpern verwiesen.
Die Behandlung sollte von Ärzten initiiert werden, die mit der Diagnose und Behandlung von Migräne Erfahrung haben.

Die Therapieresponse soll spätestens nach 3 Monaten festgestellt werden (bei Eptinezumab bis zu 6 Monate), bei Nichtansprechen soll die Therapie beendet werden. Ein Wechsel von einem Antikörper auf einen anderen Antikörper kann bei Nonresponse erwogen werden, wenn dieser mit einem Wechsel der Wirkstoffgruppe einhergeht (Wechsel zwischen Erenumab und Eptinezumab/Fremanezumab/Galcanezumab), wobei hierzu lediglich Daten aus unkontrollierten Studien auf ein verbessertes Ansprechen nach einem Wechsel hinweisen. Eine Empfehlung zu einem Wechsel innerhalb derselben Wirkstoffgruppe (Eptinezumab/Fremanezumab/Galcanezumab) kann derzeit aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden.

Laut der aktuellen S1 Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ sollten Patienten mit erhöhtem Risiko für vaskuläre Erkrankungen aus pathophysiologischen Überlegungen noch nicht mit den monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor (oder Gepanten siehe 3.4) behandelt werden [1].

Die Hemmung der Effekte von CGRP könnte theoretisch die kompensatorische Vasodilatation unter Ischämie-assoziierten Erkrankungen abschwächen. In den entsprechenden Fachinformationen findet sich jeweils der Hinweis, dass Patienten mit bestimmten schweren Herzkreislauf-Erkrankungen von den Zulassungsstudien ausgeschlossen waren und keine Sicherheitsdaten für diese Patienten vorliegen. Von den klinischen Studien ausgeschlossene Patienten hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen gemäß Fachinformation der in Deutschland verfügbaren CGRP-Antagonisten:
Erenumab: Patienten mit vorbestehendem Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorischen ischämischen Attacken, instabiler Angina pectoris, koronarer arterieller Bypass-Operation oder anderen durchgeführten Revaskularisierungsverfahren innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen (insg. 2 klinische Zulassungsstudien); Patienten mit schlecht kontrolliertem Bluthochdruck oder BMI > 40) waren von der Teilnahme an einer Zulassungsstudie ausgeschlossen. Es liegen für diese Patienten keine Sicherheitsdaten vor.

Fremanezumab: Patienten mit bestimmten schweren Herzkreislauf-Erkrankungen (Myokardinfarkt, zerebrovaskulärem Insult oder thromboembolischen Ereignissen in der Vorgeschichte). Es liegen für diese Patienten keine Sicherheitsdaten vor.

Galcanezumab: Patienten, bei denen kürzlich akute kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, koronare Bypass-Operation, Schlaganfall, tiefe Venenthrombose) aufgetreten sind, und/oder Patienten mit einem schwerwiegenden kardiovaskulären Risiko waren von den klinischen Studien mit Galcanezumab ausgeschlossen. Es liegen für diese Patienten keine Daten zur Verträglichkeit vor.

Eptinezumab: Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese (z. B. Hypertonie, ischämische Herzkrankheit) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Es liegen keine Daten zur Sicherheit bei diesen Patienten vor. Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Kreislauferkrankungen und Hyperlipidämie liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor.

In den USA muss seit 2025 bei CGRP-Antikörpern hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen bereits konkret über ein erstmaliges Auftreten oder Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie informiert werden [25].

Auch wird in den USA bei CGRP-Antikörpern vor einer Verschlechterung oder dem Auftreten eines Raynaud-Syndrom gewarnt [25]. Ein entsprechender Hinweis findet sich bei den Arzneimitteln hierzulande nicht.
Darüber hinaus gab es in der Vergangenheit einzelne Meldungen zu Alopezie als unerwünschte Arzneimittelwirkung unter diesen Therapien [26]. Ein entsprechender Hinweis in der Fachinformation findet sich bei Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab, jedoch ohne Angabe einer Häufigkeit.

3.3.1 Erenumab (Aimovig®)

Indikation/ Zulassung

Zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Dosierung: Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg s.c. Erenumab alle 4 Wochen. Manche Patienten können von einer Dosis von 140 mg alle 4 Wochen profitieren.

Nutzenbewertungsverfahren: Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Migräneprophylaxe (GBA Beschluss vom 21.10.2021)

a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Migräneprophylaxe: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best Supportive Care
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Bundesweite Praxisbesonderheit

https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/18083pb20181101.pdf

Auswahl relevanter Nebenwirkungen/ empfohlener Maßnahmen

- Häufig: Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen, Obstipation, z.T. schwerwiegender Natur
- Fälle von Anaphylaxie und Angioödem wurden nach Markteinführung beobachtet.

- Die abnehmbare Kappe dieses Arzneimittels enthält Naturkautschuk (Latex). Kann schwere allergische Reaktionen hervorrufen.
- Kardiovaskuläre Wirkung - siehe unter 3.3.

3.3.2 Eptinezumab (VYEPTI®)

Indikation/ Zulassung

Zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Dosierung: Die empfohlene Dosierung beträgt 100 mg i.v.alle 12 Wochen . Einige Patienten können von einer Dosierung von 300 mg profitieren, die alle 12 Wochen mittels intravenöser Infusion verabreicht wird.

Frühe Nutzenbewertung (Beschluss vom 16.02.2023)

a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat, für die eine konventionelle Migräneprophylaxe infrage kommt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Migräneprophylaxe: (Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder C. botulinum Toxin Typ A).
Zusatznutzen nicht belegt. (Es liegen keine Daten vor.)

b) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/ Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.
Zweckmäßigen Vergleichstherapie für Eptinezumab zur Migräneprophylaxe: Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab
Zusatznutzen nicht belegt. (keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede)

Bundesweite Praxisbesonderheit

Nein.

Relevante Nebenwirkungen/ empfohlene Maßnahmen

- Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, Ermüdung/Fatigue, Ermüdung/Fatigue
- Gelegentlich: anaphylaktische Reaktionen
- Kardiovaskuläre Wirkung siehe unter 3.3.
- Patienten mit neurologischen Erkrankungen in der Anamnese oder Patienten mit nicht kontrollierten und/oder unbehandelten psychiatrischen Erkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Für diese Patienten liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit vor.

3.3.3 Fremanezumab (AJOVY®)

Indikation/ Zulassung

Zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Dosierung: 225 mg s.c. einmal monatlich (monatliche Dosierung) oder 675 mg s.c. alle drei Monate (vierteljährliche Dosierung).

Frühe Nutzenbewertung (Beschluss vom 07.09.2019)

a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.
Zweckmäßigen Vergleichstherapie: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
Zusatznutzen nicht belegt. (Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.)

b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Valproinsäure oder C. botulinum Toxin Typ A.
Zusatznutzen nicht belegt. (Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.)

c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best Supportive Care
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Bundesweite Praxisbesonderheit

https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/19038pb20190515.pdf

Relevante Nebenwirkungen/ empfohlene Maßnahmen

- Reaktionen an der Injektionsstelle (sehr häufig Schmerzen, Verhärtung, Erythem; häufig Juckreiz; gelegentlich Ausschlag)
- Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen
- Selten: anaphylaktische Reaktionen
- Kardiovaskuläre Wirkung siehe unter 3.3.

3.3.4 Galcanezumab (Emgality®)

Indikation/ Zulassung

Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.

Dosierung: Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg s.c. Galcanezumab einmal monatlich, wobei die Behandlung mit einer Anfangsdosis von 240 mg (2 Injektionen zu je 120 s.c. mg am selben Tag) eingeleitet wird.

Frühe Nutzenbewertung (Beschluss vom 19.09.2019)

a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
Zusatznutzen nicht belegt. (Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.)

b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin TypA
Zusatznutzen nicht belegt. (Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.)

c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best Supportive Care
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Bundesweite Praxisbesonderheit

https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog_praxisbesonderheiten/19025pb20200401.pdf

Relevante Nebenwirkungen/ empfohlene Maßnahmen

- Sehr häufig Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle
- Häufig Obstipation, Überempfindlichkeitsreaktionen, Vertigo
- Selten Anaphylaxie, Angioödem
- Kardiovaskuläre Wirkung siehe unter 3.3.

3.4 Gepante

Beide in Deutschland verfügbaren Gepante (Atogepant, Rimegepant) wurden ohne Einschränkungen hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen/Risikofaktoren zugelassen. Jedoch ist die Datenlage bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit limitiert. So wurden Patienten mit relevanten kardiovaskulären Risikofaktoren/kardiovaskulären Vorerkrankungen von den jeweiligen Zulassungsstudien ausgeschlossen – im Gegensatz zu den CGRP-Antikörpern findet sich in den Fachinformationen der Gepante keine Hinweise zu fehlenden Sicherheitsdaten für Patienten mit schweren Herzkreislauf-Erkrankungen, was durchaus kritisch hinterfragt werden kann. Laut der aktuellen S1 Leitlinie „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ sollten Patienten mit erhöhtem Risiko für vaskuläre Erkrankungen aus pathophysiologischen Überlegungen - analog zu den CGRP-Antikörpern - noch nicht mit Gepanten behandelt werden [1].

Von den klinischen Studien ausgeschlossene Patienten hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen gemäß Zulassungsstudien der in Deutschland verfügbaren Gepante:
Rimegepant: Patienten, die innerhalb sechs Monate vor Studienbeginn einen Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, perkutane Koronarintervention, Herzoperation, Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke hatten, waren von den Zulassungsstudien ausgeschlossen.
Atogepant: Patienten, die innerhalb sechs Monate vor Studienbeginn einen Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke hatten, waren von den Zulassungsstudien ausgeschlossen.

Für **Atogepant** deuten indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Placebo auf keine statistisch signifikanten und relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit der Behandlung von episodischer oder chronischer Migräne zu CRGP-Antikörper (Erenumab, Fremanezumab) hin [27].
Eine Netzwerkmetaanalyse bescheinigt Atogepant im Vergleich zu Rimegepant und Galcanezumab eine bessere Wirksamkeit bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil/rate [28].

Für **Rimegepant** deuten indirekte Vergleiche darauf hin, dass CRGP-Antikörper in der Migräneprophylaxe eine stärkere Wirksamkeit haben als Rimegepant. So war Erenumab in einer Analyse bei der Reduktion monatlicher Migränetage (MMD) nach 1 und 3 Monaten wirksamer als Rimegepant [29]. In der Zulassungsstudie reduziert Rimegepant monatliche Migränetage durchschnittlich lediglich um 0,8 Tage mehr als Plazebo (-4,3 vs. -3,5 Tage).
Die direkte Vergleichsstudie CHALLENGE-MIG zeigte, dass Rimegepant und Galcanezumab bei der Prophylaxe der episodischen Migräne vergleichbar wirksam waren - der primäre Endpunkt (Überlegenheit von Galcanezumab) wurde nicht erreicht [30].
Rimegepant ist im Gegensatz zu Atogepant zur prophylaktischen Migränebehandlung ausschließlich bei episodischer Migräne zugelassen.

In den USA wird seit März 2025 vor neuer oder verschlechterter **Hypertonie** sowie **Raynaud-Syndrom** gewarnt, die nach Markteinführung beobachtet wurden [31, 32].

3.4.1 Atogepant (AQUIPTA®)

Indikation/ Zulassung

Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.
Zudem besteht die Zulassung zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. (ausführliche Darstellung unter 2.5.1)

Dosierung: Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tbl. Atogepant 60 mg/ Tag. Die auch auf dem Markt erhältliche 10 mg Dosisstärke wird bei schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15 – 29 ml/min), terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min) und bei Komedikation mit starken CYP3A4-Hemmern oder starken OATP-Inhibitoren 1x täglich empfohlen.

Frühe Nutzenbewertung (Beschluss vom 21.08.2025)

a) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die für konventionelle Migräneprophylaktika infrage kommen
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atogepant: Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (kommt nur bei chronischer Migräne infrage) oder Erenumab oder Flunarizin (kommt nur infrage, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat) oder Metoprolol oder Propranolol
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. (Es liegen keine Daten vor.)

b) Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat mit Indikation für eine Migräneprophylaxe, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Atogepant: Eptinezumab oder Erenumab oder Fremanezumab oder Galcanezumab
Zusatznutzen nicht belegt. (Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.)

Bundesweite Praxisbesonderheit

Nein.

Relevante Nebenwirkungen/ empfohlene Maßnahmen

Siehe unter 2.3.1

3.4.2 Rimegepant (VYDURA®)

Indikation/ Zulassung

Rimegepant ist zugelassen zur präventiven Behandlung von episodischer Migräne bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migräneattacken pro Monat haben.

Zudem besteht die Zulassung zur Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. (ausführliche Darstellung unter 2.5.2)
Dosierung bei Indikation Prophylaxe der Migräne: Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tbl. Rimegepant 75 mg jeden zweiten Tag.

Frühe Nutzenbewertung (Beschluss vom 20.11.2025)

a) Erwachsene mit mindestens 4 Migräneattacken pro Monat mit Indikation für eine präventive Behandlung von episodischer Migräne, die für konventionelle Migräneprophylaktika in Frage kommen
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Amitriptylin *oder* Erenumab *oder* Flunarizin (kommt nur infrage, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat) *oder* Metoprolol *oder* Propranolol
Zusatznutzen nicht belegt. (Es liegen keine Daten vor.)

b) Erwachsene mit mindestens 4 Migräneattacken pro Monat mit Indikation für eine präventive Behandlung von episodischer Migräne, die auf keine der medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Amitriptylin, Flunarizin, Metoprolol, Propranolol) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eptinezumab *oder* Erenumab *oder* Fremanezumab *oder* Galcanezumab
Zusatznutzen nicht belegt. (Es liegen keine bewertbaren Daten vor.)

Bundesweite Praxisbesonderheit

Nein.

Relevante Nebenwirkungen/ empfohlene Maßnahmen

Siehe unter 2.3.2

4 Dauer der Migräneprophylaxe

Die Dauer einer wirkungsvollen Behandlung mit einer Migräneprophylaxe hängt von der Schwere der Migräne, von Komorbiditäten (z. B. Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerzen, Depression) und der verabreichten Substanz ab. Nach der initialen Therapiephase von 3 Monaten (Therapieansprechen) soll die Indikation für die medikamentöse Prophylaxe weiterhin regelmäßig im Verlauf kontrolliert und überprüft werden. Flunarizin soll gemäß der Fachinformation nicht länger als 6 Monate genommen werden. Alle anderen Substanzklassen werden in der Regel mindestens 9 Monate gegeben. Danach soll ein Auslassversuch oder eine Therapiepause vorgenommen werden und überprüft werden, ob der Therapieerfolg auch nach Absetzen der Medikation bestehen

bleibt oder ggf. eine Wiederaufnahme mit der zuletzt wirksamen Medikation bei erneuter Verschlechterung vorgenommen werden sollte.
Bei Patienten mit niederfrequenter (< 8 monatliche Migränetage (MMD)) episodischer Migräne zu Behandlungsbeginn, kürzerer Erkrankungsdauer und ohne komorbide Erkrankungen wie Depression, Angststörung oder chronische Schmerzerkrankung wird empfohlen, die Therapie 9 bis 12 Monate bei klinisch signifikanter Reduktion der Migräne (d.h. ≥ 50 % Reduktion MMD, ≥ 30 % Reduktion MIDAS, ≥ 5 Punkte Reduktion HIT-6) durchzuführen, bevor ein Auslassversuch der Migräneprophylaxe erfolgt. Bei Patienten mit längerer Migräneanamnese, hochfrequenter episodischer (≥ 8 MMDs) oder chronischer Migräne zu Behandlungsbeginn und Begleiterkrankungen wie Depression, Angststörung oder chronische Schmerzerkrankung wird empfohlen, die Therapie mindestens 12 bis 24 Monate bei klinisch signifikanter Reduktion der Migräne (d. h. ≥ 30 bis ≥ 50 % Reduktion MMD, ≥ 30 % Reduktion MIDAS, ≥ 5 Punkte Reduktion HIT), bevor ein Auslassversuch der Migräneprophylaxe erfolgt [1].

5 Besonderheiten bei der Therapie bei Schwangerschaft/Stillzeit/gebärfähiges Alter

Zur Akuttherapie von Migräne im ersten und zweiten Trimenon gelten Acetylsalicylsäure und Ibuprofen neben Paracetamol als Mittel der Wahl. Paracetamol kann während der gesamten Schwangerschaft gegeben werden, ist jedoch nur begrenzt wirksam in der Migränetherapie [1, 33]. Aus der Gruppe der Triptane kann Sumatriptan (oral) als Mittel der Wahl bei Migräneattacken in der Schwangerschaft eingesetzt werden [33]. Bislang gibt es keine epidemiologischen Hinweise, dass Triptane zu Fehlbildungen oder anderen Komplikationen in der Schwangerschaft führen. Die umfangreichsten Erfahrungen liegen für Sumatriptan vor. Bei Unwirksamkeit und dringlicher Behandlungsnotwendigkeit können auch andere Triptane verwendet werden [1].

Als mögliche Wirkstoffe in der Schwangerschaft zu Migräneprophylaxe gelten Amitriptylin sowie die Betablocker Metoprolol oder Propranolol, da hierfür umfangreiche Erfahrungen ohne Hinweise auf Teratogenität vorliegen. Topiramat ist zur Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert. Es muss abgesetzt werden, wenn die Patientin schwanger wird oder eine Schwangerschaft plant. Eine Verordnung für Patientinnen im gebärfähigen Alter ist nur unter Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramm gemäß Fachinformation möglich. Diese sollen während der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Topiramat eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Auch Valproat darf Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter aufgrund des hohen teratogenen Potentials nur unter Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramm gemäß Fachinformation verschrieben und abgegeben werden. Diesbezüglich informierte zu beiden Wirkstoffen jeweils auch ein Rote Handbrief [18, 20]. Darüber hinaus hat eine retrospektive Beobachtungsstudie in drei nordeuropäischen Ländern auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern (im Alter von 0 bis 11

Jahren) hingewiesen, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat als Monotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam als Monotherapie behandelt wurden. Männer sollen während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung, eine zuverlässige Empfängnisverhütung für ihn und seine Partnerin anwenden [21]. Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor sowie Gepante dürfen während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Während der Stillzeit kann der Einsatz von CRGP-Antikörper bei klinischer Notwendigkeit nach den ersten Tagen der Geburt in Betracht gezogen werden. Gepante gehen nur minimal in die Muttermilch über (unter 1 %). Rimegepant sollte laut Fachinformation aus Vorsichtsgründen nicht bei Stillenden eingesetzt werden, die Fachinformation von Atogepant verweist auf eine strenge Risikonutzenabwägung. Bei leichten Migräneattacken werden Ruhe und Reizabschirmung empfohlen. Bei Übelkeit und Erbrechen kann Metoclopramid während der gesamten Schwangerschaft eingesetzt werden [1]. Im Einzelfall finden sich zusätzliche Informationen bei https://www.embryotox.de/.

6 Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung

Akuttherapie der Migräne:

- Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und nichtsaure Antipyretika (u.a. ASS 500 mg, Ibuprofen 200 – 400 mg/Einzeldosis, Paracetamol) stellen bei leichten bis mittelschweren Migräneattacken das Mittel der Wahl dar. Diese sind bei Erwachsenen in der Regel als OTC-Präparate zu Lasten der Versicherten zu verordnen.
- Die Verordnung von verschreibungspflichtigen NSAR oder nichtsauren Antipyretika zur Behandlung des akuten Migräneanfalls ist in der Regel unwirtschaftlich.
- Triptane p.o. sind Mittel der Wahl bei mittelschweren bis schweren Migräneattacken, falls diese nicht oder nicht ausreichend auf eine Therapie mit Analgetika bzw. COX-Inhibitoren (nichtsteroidale Antirheumatika, NSAR) ansprechen.
- Der als erstes zugelassene Triptan-Vertreter Sumatriptan zeichnet sich durch seine gut belegte therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit aus. Andere orale Triptane haben allenfalls geringe klinische Vorteile, sind aber im Mittel immer noch teurer als Sumatriptan-generika.
- Für die Behandlung von häufig auftretenden Migräneattacken ist die Verordnung von verschreibungspflichtigen p.o. Triptanen zweckmäßig, bei gelegentlich auftretenden Migräneattacken sind verschreibungsfreie Triptane (kleine Packungsgröße) zu Lasten der Versicherten zu verordnen.
    - Einige Triptane (Almotriptan, Naratriptan, Sumatriptan) sind in kleinen Packungsgrößen (2 Tbl.) und niedriger Dosierung als OTC-Präparat erhältlich. Sie sind zur Behandlung von gelegentlich auftretenden Migräneattacken als zweckmäßig und ausreichend anzusehen – die Verordnung erfolgt zu Lasten der Versicherten. Für die Behandlung von häufig auftretenden Migräneattacken sind diese Präparate

jedoch nicht als zweckmäßig zu bewerten. So stellt der GBA in den tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der AM-RL: § 12 Absatz 11 vom 21.09.2023 fest, dass für die Behandlung von häufig auftretenden Migräneattacken die nicht verschreibungspflichtige Packungsgröße ungeeignet ist, da die darin enthaltene Menge an Triptan-haltigen Tabletten für den Bedarf der an Migräne leidenden Person nicht ausreicht. Die fehlende Eignung der nicht verschreibungspflichtigen Packungsgrößen für die Behandlung von mehrmals im Monat auftretenden Migräneattacken ergibt sich auch aus Warnhinweisen zur Einnahme der Triptane in den Fachinformationen, die unter anderem auf eine notwendige ärztliche Untersuchung bei dieser Häufigkeit von Attacken hinweisen. Somit ist eine Verordnung von Triptan-haltigen Arzneimitteln in verschreibungspflichtigen Packungsgrößen trotz Verfügbarkeit von nicht verschreibungspflichtigen Packungsgrößen in den Fällen nicht unwirtschaftlich, in denen Migräneattacken mehrmals pro Monat auftreten [34].

- Andere Akuttherapeutika wie Triptane nasal, Triptane s.c. oder Gepante stellen nur in Ausnahmefällen eine wirtschaftliche Behandlungsmöglichkeit des akuten Migräneanfalls dar. Insbesondere sind die extrem hohen Kosten von Atogepant und Rimegepant in der Akutbehandlung zu beachten.
- Antiemetika (Metoclopramid, Domperidon) sollten nur zur gezielten Behandlung von starker Übelkeit oder Erbrechen eingesetzt werden. Eine generelle kombinierte Gabe sollte nicht erfolgen und ist in der Regel als unwirtschaftlich zu bewerten.
- Alle Kombinationsarzneimittel mit der Zulassung zur Behandlung von akuten Migräneattacken (85 mg Sumatriptan / 500 mg Naproxen sowie 5 mg Metoclopramid und 500 mg Paracetamol) sind gemäß Ziffer 6 der Anlage III der AM-RL von der Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung ausgeschlossen.

<u>Migräneprophylaxe</u>

- Als Erstlinien-Therapeutika stehen die konventionellen Migräne-Prophylaktika Metoprolol oder Propranolol, Flunarizin, Topiramat und Amitriptylin zur Verfügung.
- Das konventionelle Migräne-Prophylaktikum Onabotulinumtoxin A (nur zur Behandlung der chronischen Migräne zugelassen) ist aufgrund der deutlich gesteigerten Kosten erst bei Ausschöpfung der Erstlinien-Therapeutika in Erwägung zu ziehen.
- Die Nebenwirkungen variieren je nach Präparat und treten häufig frühzeitig während der Eindosierungsphase auf. Ein langsames Einschleichen bei der Prophylaxe mit oralen Medikamenten kann das Risiko unerwünschter Effekte verringert werden. Entsprechend sollte ein Behandlungsversuch mit ausreichender Behandlungsdauer durchgeführt werden, bevor eine Therapiewechsel oder -abbruch zu erwägen ist. Die Wirksamkeit der Therapie ist innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach Erreichen der Enddosis zu bewerten.
- Die deutlich teureren CGRP-Antikörper stellen erst bei Ausschöpfen aller kostengünstigeren konventionellen Migräne-Prophylaktika eine wirtschaftliche Behandlungsmöglichkeit dar.

  - Eine wirtschaftliche Verordnungsweise von CGRP-Antikörpern (inkl. Erenumab) im Einzelfall setzt weiterhin voraus, dass vor Therapiebeginn alle kostengünstigeren Wirkstoffe der konventionellen Migräne-Prophylaktika ausgeschöpft worden sind - Metoprolol oder Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin oder Onabotulinumtoxin A (nur bei chronischer Migräne; lediglich kostengünstiger als Fremanezumab und Galcanezumab Stand Lauertaxe 15.06.2026). Wenn konkrete Wirkstoffe der konventionellen Migräne-Prophylaktika im Einzelfall aufgrund von begründeten patientenindividuellen Gegebenheiten nicht indiziert sind, dann ist dies entsprechend zu dokumentieren.
    Für Erenumab (Aimovig) wurde zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband eine bundesweite Praxisbesonderheit vereinbart, die lediglich einen erfolglosen Versuch mit einer konventionellen Migräneprophylaxe voraussetzt. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass auch wenn die Vorgaben der bundesweiten Praxisbesonderheit erfüllt sind, nicht automatisch davon auszugehen ist, dass auch eine wirtschaftliche Verordnung im Einzelfall gemäß § 12 SGB V und § 9 der Arzneimittelrichtlinie vorliegt. Bundesweite Praxisbesonderheiten spielen nur im Rahmen der statistischen Prüfung eine Rolle. In Baden-Württemberg sind die CGRP-Antikörper dem exRW Bereich zugeordnet, d.h. entsprechende Verordnungskosten fließen nicht in die statistische Prüfung mit ein.
- Die Therapieresponse soll spätestens nach 3 Monaten festgestellt werden (bei Eptinezumab nach bis zu 6 Monaten), bei Nichtansprechen soll die Therapie beendet werden.
- Ein Wechsel von einem Antikörper auf einen anderen Antikörper kann bei Nonresponse erwogen werden, wenn dieser mit einem Wechsel der Wirkstoffgruppe einhergeht (Wechsel zwischen Erenumab und Eptinezumab/Fremanezumab/Galcanezumab).
- Die seit 2025 verfügbaren Gepante können eine wirtschaftliche Behandlungsoption darstellen, wenn die kostengünstigen konventionellen Migräne-Prophylaktika ausgeschöpft sind – aufgrund der geringeren klinischen Erprobung gegenüber CRGP-Antikörpern sollten Gepante bei fehlendem Zusatznutzen jedoch nachrangig verordnet werden.

LITERATUR

1. Diener H.-C, Förderreuther S, Kropp P et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2025, DGN und DMKG, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (Stand 18.02.2026)
2. Ludwig WD, Mühlbauer B, Seifert. R (Hrsg.) Arzneiverordnungsreport 2024. Springer Verlag 2025
3. GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Neurol 2024; 23(4):344-381.
4. Brevern von, M. Migräneprophylaxe in Deutschland: Diskrepanz zwischen Bedarf und Therapie. Arzneiverordnung in der Praxis, Band 52, Heft 2, September 2025. https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2025-02/98.pdf (letzter Zugriff 13.07.2026)
5. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? J Headache Pain 2018; 19(1):17.
6. Pascual J, Panni T, Dell'Agnello G et al. Preventive treatment patterns and treatment satisfaction in migraine: results of the OVER-COME (EU) study. J Headache Pain 2023 Jul 17;24(1):88.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. A National Clinical Guideline. Edinburgh: SIGN 155; First published February 2018, Revised 2023. https://www.sign.ac.uk/media/2077/sign-155-migraine-2023-update-v3.pdf (letzter Zugriff 13.07.2026)
8. FDA: Clinical Review Celecoxib ELYXYB, version date: September 6, 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212157Orig1s000MedR.pdf (letzter Zugriff 13.07.2026)
9. Kirthi V, Derry S, Moore RA et al. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;(4):CD008041. CD008041.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr. 30;(4):CD008041
10. NICE: Headaches in over 12s: diagnosis and management. Clinical guideline, Published 19 September 2012, Last updated: 3 June 2025. https://www.nice.org.uk/guidance/cg150/resources/headaches-in-over-12s-diagnosis-and-management-pdf-35109624582853 (Letzter Zugriff 13.07.2026)
11. Brevern von, M. Akuttherapie der Migräne mit oder ohne Aura bei Erwachsenen. Arzneiverordnung in der Praxis, Band 50, Heft 3, Dezember 2023. https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/2023-3/156.pdf (Letzter Zugriff 13.07.2026)
12. Karlsson WK, Ostinelli EG, Zhuang ZA et al. Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2024 Sep 18;386:e080107.

13. EMA: Assessment report Vydura
14. Friedman BW, Cabral L, Adewunmi V et al. Diphenhydramine as Adjuvant Therapy for Acute Migraine: An Emergency Department-Based Randomized Clinical Trial. Ann Emerg Med. 2016;67(1):32-9.e3.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Arzneimittel-Richtlinie/ AM-RL Anlage III: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4150/AM-RL_2026-04-02_iK-2026-06-11_AT-10-06-2026-B2.pdf (letzter Zugriff 13.07.2026)
16. Riemer TG, Villagomez Fuentes LE, Algharably EAE et al. Do β-Blockers Cause Depression?: Systematic Review and Meta-Analysis of Psychiatric Adverse Events During β-Blocker Therapy. Hypertension. 2021 May 5;77(5):1539-1548.
17. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6
18. Zulassungsinhaber topiramathaltiger Arzneimittel. Rote Handbrief zu Topiramat: Neue Beschränkungen zur Verhinderung einer Exposition während der Schwangerschaft. 02.11.2023. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-topiramat.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff 13.07.2026)
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Arzneimittel-Richtlinie/ AM-RL Anlage VI: Off-Label-Use. https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1103/AM-RL-VI-Off-label-2026-06-11.pdf (Stand 05.06.2026)
20. Zulassungsinhaber valproathaltiger Arzneimittel. Rote Handbrief zu Valproat: Neue Anwendungseinschränkungen; Einführung des Schwangerschaftverhütungsprogramms. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-valproat.html (letzter Zugriff 13.07.2026)
21. Zulassungsinhaber valproathaltiger Arzneimittel. Rote Handbrief zu Valproat: Neue Maßnahmen in Bezug auf das mögliche Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden. https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2024/20240219-Valproat.pdf (letzter Zugriff 13.07.2026)
22. Huang IH, Wu PC, Lin EY et al. Effects of Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraines: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Int J Mol Sci. 2019 Jul 18;20(14):3527
23. Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, Tang ZP. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2020 Feb 15;20(1):57
24. Vandervorst F, Van Deun L, Van Dycke A et al. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs. J Headache Pain. 2021 Oct 25;22(1):128

25. AMGEN Inc. Aimovig (erenumab-aooe) prescribing information. Revised 3/2025.https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761077s026lbl.pdf (letzter Zugriff 13.07.2026)
26. Ruiz M, Cocores A, Tosti A, Goadsby PJ et al. Alopecia as an emerging adverse event to CGRP monoclonal antibodies: Cases Series, evaluation of FAERS, and literature review. Cephalalgia. 2023 Feb;43(2):3331024221143538.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V), Atogepant (Migräneprophylaxe). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11832/2025-08-21_AM-RL-XII_Atogepant_D-1158_TrG.pdf (letzter Zugriff 13.07.2026)
28. Ailani J, Gandhi P, Lalla A et al. Network Meta-Analysis Comparing Efficacy and Safety Outcomes of Atogepant, Rimegepant, and Galcanezumab in Patients with Episodic Migraine After Including CHALLENGE-MIG Trial (P9-12.007), 07.04.2025. Neurology, Volume 104, Number 7 Supplement1 April 08, 2025.
29. Mahon R, Tiwari S, Koch M et al. Comparative effectiveness of erenumab versus rimegepant for migraine prevention using matching-adjusted indirect comparison. J Comp Eff Res. 2024 Mar;13(3):e230122.
30. Schwedt TJ, Myers Oakes TM, Martinez JM, Vargas BB, Pandey H, Pearlman EM, Richardson DR, Varnado OJ, Cobas Meyer M, Goadsby PJ. Comparing the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant for Prevention of Episodic Migraine: Results from a Randomized, Controlled Clinical Trial. Neurol Ther. 2024 Feb;13(1):85-105.
31. AbbVie Inc. QULIPTA (atogepant) prescribing information. Revised 3/2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/215206s011lbl.pdf (letzter Zugriff 13.07.2026)
32. Pfizer Inc. NURTEC ODT (Rimegepant) prescribing information. Revised 3/2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/212728s028lbl.pdf (letzter Zugriff 13.07.2026)
33. www.embryotox.de
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: § 12 Absatz 11 vom 21.09.2023 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9793/2023-09-21_AM-RL_Paragraf-12_Absatz-11_Aenderung_TrG.pdf (letzter Zugriff 13.07.2026)

    Hinweis: Zugang zu den Fachinformationen mit DocCheck Passwort: https://www.fachinfo.de